

BEHANDLUNG
DER HÄMOLYTISCH EN ANÄMIEN
IM KINDESALTER

CHRISTEL BILLMEIER

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0052

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. med. J. Fischer

Referent:

Professor Dr. med. M. Neidhardt

Korreferent:

Professor Dr. med. U. Köttgen

Tag der mündlichen Prüfung:

9. April 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. BEGRIFFSBESTIMMUNG, PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE	1
1.1 Intraerythrozytärer Stoffwechsel	1
1.2 Erythrozytenmembran	2
1.3 Alterung und Destruktion der Erythrozyten	2
1.4 Die Milz	3
1.5 Diagnostik	5
1.6 Therapie	6
1.6.1 Bluttransfusion	6
1.6.2 Chemotherapie	7
1.6.2.1 ACTH und Corticosteroide	7
1.6.2.2 Immunsuppressiva	8
1.6.3 Splenektomie	9
1.7 Formen der hämolytischen Anämien	10
1.7.1 Hereditäre Sphärozytose	10
1.7.2 Congenitale nichtsphärozytäre hämolytische Anämie	11
1.7.2.1 Hämolytische Anämien bei Pyruvatkinasemangel	13
1.7.2.2 Hämolytische Anämien bei Glukose-6-Phosphat-dehydrogenasemangel	13
1.7.2.3 Hämolytische Anämien bei Glutathionreduktasemangel	13
1.7.3 Hämolytische Anämie bei Hämoglobinanomalien	14
1.7.4 Erworbene hämolytische Anämien	14
1.7.4.1 Durch Isoagglutinine hervorgerufene hämolytische Anämien	14
1.7.4.2 Durch Autoimmunantikörper bedingte hämolytische Anämien	15
1.7.4.3 Symptomatische hämolytische Anämien ohne Antikörpernachweise	17

	Seite
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	20
2.1 Krankengut	20
2.2 Methodik	20
2.3 Ergebnisse (Übersicht)	22
2.3.1 Anamnese und klinische Befunde	22
2.3.2 Laboruntersuchungen	23
2.3.3 Therapie	25
2.3.3.1 Bluttransfusionen	25
2.3.3.2 Corticosteroidtherapie	25
2.3.3.3 Splenektomie	26
2.3.3.3.1 Folgeerscheinungen der Splenektomie	26
2.3.3.3.2 Ergebnisse der Splenektomie	26
2.4 Ergebnisse in den einzelnen Untergruppen der hämolytischen Anämien	29
2.4.1 Patienten mit hereditärer Sphärozytose	29
2.4.1.1 Anamnese und Verlauf	29
2.4.1.2 Klinik und Laborbefunde	30
2.4.1.3 Therapie	31
2.4.1.3.1 Bluttransfusionen	31
2.4.1.3.2 Corticosteroidtherapie	32
2.4.1.3.3 Splenektomie	32
2.4.2 Patienten mit congenitaler nichtsphärozytärer hämolytischer Anämie	34
2.4.2.1 Anamnese und Verlauf	35
2.4.2.2 Klinik und Laborbefunde	35
2.4.2.3 Therapie	36
2.4.2.3.1 Bluttransfusionen	36
2.4.2.3.2 Corticosteroidtherapie	37
2.4.2.3.3 Splenektomie	37
2.4.3 Patienten mit erworbener hämolytischer Anämie	39
2.4.3.1 Anamnese und Verlauf	39

	Seite
2.4.3.2	Klinik und Laborbefunde 39
2.4.3.3	Therapie 41
2.4.3.3.1	Bluttransfusionen 41
2.4.3.3.2	Corticosteroidtherapie und Therapie mit Immunsuppressiva 41
2.4.3.3.3	Splenektomie 43
2.4.4	Hämolytisch-urämisches Syndrom 44
2.4.5	Patienten mit hämolytischer Anämie unklarer Genese 44
2.4.5.1	Anamnese und Verlauf 44
2.4.5.2	Klinik und Laborbefunde 45
2.4.5.3	Therapie 46
2.4.5.3.1	Bluttransfusionen 46
2.4.5.3.2	Corticoidtherapie 46
2.4.5.3.3	Splenektomie 47
3.	DISKUSSION 49
3.1	Übersicht 49
3.2	Hereditäre Sphärozytose 50
3.3	Congenitale nichtsphärozytose hämolytische Anämie 51
3.3.1	Pyruvatkinesemangel 52
3.3.2	Glutathionreduktasemangel 52
3.3.3	Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel 53
3.4	Erworbene hämolytische Anämien 53
3.4.1	Akute erworbene hämolytische Anämien 54
3.4.2	Chronische erworbene hämolytische Anämien 56
3.5	Hämolytisch-urämisches Syndrom 56
3.6	Hämolytische Anämien unklarer Genese 57
3.7	Therapie 59

3.7.1	Bluttransfusionen	59
3.7.2	Corticoide	60
3.7.3	Splenektomie	62
3.7.3.1	Ergebnisse	62
3.7.3.2	Komplikationen der Splenektomie	69
3.7.3.3	Thrombozytose	71
4.	ZUSAMMENFASSUNG	72
5.	LITERATURVERZEICHNIS	73

EINLEITUNG

In der inneren Medizin hat sich die frühzeitige Splenektomie bei der hereditären Sphärozytose als Therapie der Wahl weitgehend durchgesetzt. Bei anderen Formen hämolytischer Anämien sind die postoperativen Ergebnisse hingegen sehr unterschiedlich. Daher gibt es auch sehr verschiedene Ansichten über die Milzexstirpation in diesen Fällen.

In der Universitätskinderklinik Mainz herrschte bisher eine etwas zurückhaltende Einstellung gegenüber der Splenektomie bei allen hämolytischen Anämien vor.

Dieses Vorgehen soll in der folgenden Arbeit kritisch betrachtet und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden. Aus diesem Grund wurde eine Untersuchung aller Fälle mit hämolytischer Anämie, die zwischen 1960 und 1971 in Behandlung der Kinderklinik waren, durchgeführt.

1. BEGRIFFSBESTIMMUNG, PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

Eine hämolytische Anämie entsteht dann, wenn die roten Blutkörperchen vor Ablauf der normalen Lebensdauer zerstört werden, und das Ausmaß der Hämolyse die Rate der Erythrozytenneubildung übersteigt. Klinische Zeichen der Hämolyse sind Blässe, Gelbsucht und Milzvergrößerung. Einzelne dieser Symptome können fehlen. In Blut, Stuhl und Urin findet man vermehrt Abbauprodukte des Hämoglobins. Die Ursachen einer Hämolyse können erworben oder angeboren sein, der Defekt kann intra- oder extrazellulär liegen.

1.1 Intraerythrozytärer Stoffwechsel

Da die Hämolyse letzten Endes auf Störungen der biochemischen Abläufe beruht, seien hier die wichtigsten einschlägigen Fakten erwähnt. Die einzige Aufgabe der Erythrozyten besteht im Sauerstofftransport. Der auf ein Minimum reduzierte intraerythrozytäre Stoffwechsel dient:

- 1) der Aufrechterhaltung der Semipermeabilität der Membran,
- 2) der Aufrechterhaltung der osmotischen Bedingungen,
- 3) der Aufrechterhaltung des Methämoglobin-reduzierenden Systems (20).

Die dafür benötigte Energie wird durch den Abbau der aus dem Blutplasma stammenden Glukose gewonnen. Die Glykolyse erfolgt zu 90% über den anaeroben Embden-Meyerhof-Zyklus unter Gewinnung von ATP und zu 10% über den aeroben Pentose-Monophosphatzyklus, wobei NADH und NADPH frei werden (20).

ATP ist erforderlich, um die bikonkave Form der Erythrozyten aufrechtzuerhalten (61). Beim Absinken des ATP-Gehaltes unter 50% nehmen die Erythrozyten eine Stechapfelform an, bei einem Gehalt unter 10% resultiert eine Sphärozytose. Weiteres Absinken hat den Zelltod zur Folge.

NADH spielt eine Rolle bei der Reduzierung von Methämoglobin und bei der Umwandlung von Pyruvat zu Laktat, welches als Endprodukt des erythrozytären Stoffwechsels anfällt und in der Leber weiterverarbeitet wird.

Die Bedeutung des NADPH liegt in seiner Eigenschaft als Wasserstofflieferant für die Reduktion des Glutathions bei toxischer Methämoglobinbildung. Für die Zellintegrität ist Glutathion lebenswichtig.

Es hat folgende wichtige Funktionen:

- 1) als Wasserstoffakzeptor für NADPH_2 , so daß das oxidierte NADP für den Pentose-Monophosphatzzyklus zur Verfügung steht.
- 2) als Schutz der Sulfhydrylgruppen zahlreicher Enzyme
- 3) als Schutz des Hämoglobins gegen die oxidative Denaturierung zu Heinz-Körpern
- 4) als Schutz des NADH gegen oxidative Chemikalien
- 5) als prosthetische Gruppe der Glyzerinaldehyd-Dehydrogenase (20).

Die Glykose über den Pentose-Monophosphatzzyklus wird durch die Konzentration an ADP begrenzt.

1.2 Erythrozytenmembran

Die Aufgabe der semipermeablen Erythrozytenmembran besteht in der Aufrechterhaltung der intrazellulären Kationenkonzentration. Sie besteht zu 95% aus Lipoiden, der Rest sind Eiweiß und Kohlehydrate. Bei der hereditären Sphärozytose sind eventuell Störungen in der Lipoidzusammensetzung für die Hämolyse verantwortlich. Da das Hämoglobin mengenmäßig den größten Teil der Proteine ausmacht und durch physikalisch-chemische Verknüpfungen an der Membranstruktur beteiligt ist, wird verständlich, warum Hämoglobinopathien als Ursache einer hämolytischen Anämie in Frage kommen können. Die Kohlenhydrate sind Bestandteile von Mukopolysacchariden und sind identisch mit den Blutgruppenantigenen.

1.3 Alterung und Destruktion der Erythrozyten

Die Lebensdauer der Erythrozyten ist abhängig von:

- 1) dem glykolytischen Energiepotential

- 2) der Struktur und Funktion der Zellmembran
- 3) der Zellform
- 4) der anatomischen Struktur der Milz
- 5) der Phagozytose (20).

Die nach einem komplizierten Reifungssystem ins Plasma ausgeschwemmten kernlosen Retikulozyten machen nur 2–20‰ der Erythrozyten aus, da sie schon nach 2–3 Tagen ihr Netzwerk verlieren. Wegen ihrer Fähigkeit, noch teilweise de novo zu synthetisieren, unter anderem Hämoglobin, Lipide und Fettsäuren, sind sie verantwortlich für die Refraktärphase drogensensitiver enzymopenischer Anämien. Wenn mit zunehmendem Alter der Erythrozyten durch Verbrauch des Enzymsystems die energiereichen Phosphate abnehmen, fehlt die Energie für den aktiven Kationentransport, was durch vermehrtes Ausströmen von Kalium und Einströmen von Natrium zu verminderter osmotischer und mechanischer Resistenz führt.

Da auch NADH_2 und NADPH vermindert sind, wird das Gleichgewicht von reduziertem und oxidiertem Glutathion gestört, wodurch es letztlich zur Oxidation, Denaturierung und Destruktion des Hämoglobinmoleküls kommt.

Nachdem die Erythrozyten durch diese hier etwas vereinfacht dargestellten Vorgänge (vgl. Prankerd (48) sowie Selwyn und Dacie (55)) vorgeschädigt sind, erfolgt der endgültige Abbau durch zelluläre Vorgänge. Man nimmt heute an, daß die alternden Erythrozyten durch Phagozytose des RES eliminiert werden. Wenn eine einfach intravasale Hämolyse vorläge, wäre das Haptoglobinsystem durch den großen Anfall von Hämoglobin übersättigt, so daß eine Hämoglobinemie nachweisbar wäre, was aber normalerweise nicht der Fall ist (49).

1.4 Die Milz

Die Milz ist wegen ihrer anatomischen Struktur als Filter in der Strombahn anzusehen. Sie ist in der Lage, durch Verschlußmechanismen die Strömungsgeschwindigkeit bis zur Stagnation der Blutpartikel zu bremsen. Die Produktion von Antikörpern und der Reichtum an retikuloendothelialen Zellen ermöglichen die Elimination nicht nur körperfremder Stoffe, sondern auch pathologisch veränderter Blutzellen. Sie macht 20–30% des lymphatischen Gewebes und 25% des Gesamtretikulums aus (27, 38).

Erfahrungen mit der Splenektomie haben gezeigt, daß beim Erwachsenen die Funktionen der Milz ohne weiteres vom übrigen RES übernommen werden (49).

Ihre Hauptaufgaben bestehen in:

- 1) Speicherung und Destruktion von Erythrozyten
- 2) Bildung von Antikörpern und Monozyten zur Infektabwehr (13, 20, 38, 53).

Manche Autoren nehmen noch eine Fernwirkung auf die intraossäre Blutbildung und wachstumsregulierende Eigenschaften an (13, 53).

Nach der Geburt produziert die Milz physiologischerweise keine roten Blutkörperchen mehr, sie kann diese Funktion bei chronischer Anämie jedoch wieder aufnehmen.

Bei der Frage, wie weit die Milz für den Abbau gealterter Erythrozyten verantwortlich ist, sind sich die Autoren nicht ganz einig. Zweifellos ist sie zum phagozytären Abbau befähigt und bewirkt diesen auch ausgeprägt bei manchen hämolytischen Anämien.

Gehrmann (20) glaubt auf Grund von Oberflächenaktivitätsmessungen radioaktiver Substanzen, daß die Erythrozytendestruktion hauptsächlich lineal erfolgt. Dem halten Heilmeyer (27) und Pribilla (49) entgegen, daß sich nach der Splenektomie aus traumatischen Ursachen die mittlere Erythrozytenüberlebenszeit nicht verlängert, was der Fall sein müßte, wenn die Milz im großen Maße für die Destruktion verantwortlich wäre.

Den Mechanismus der Elimination physiologisch und pathologisch gealterter Erythrozyten stellt man sich so vor, daß die gealterten Zellen auf Grund der oben beschriebenen Veränderungen (Kugelform und Elastizitätsverlust) in dem Netzwerk der Milz stagnieren.

Durch die relative Glukosearmut in der Milz werden die Zellen noch weiter geschädigt, so daß ein osmotischer Tod eintritt und die Phagozytose beginnt (50).

Da nach der Splenektomie regelmäßig Howell-Jolly-Körperchen auftreten, vermutet man, daß die Milz auch noch eine Korrekturfunktion durch Herausfilterung gelegentlich abgesprengten Kernmaterials hat (40).

Über den Einfluß der Milz auf die intraossäre Blutbildung weiß man sehr wenig. Da sie neben Leber und Knochenmark ein wichtiges Speicherorgan für Eisen ist, kann sie bei erhöhtem Bedarf vermehrt Eisen abgeben und somit die Hämoglobinsynthese fördern (40). Die Annahme, es existiere ein humoraler Hemmfaktor, der die Blutbildung beeinflusst (13, 27, 53), ist rein hypothetisch. Bisher wurde keine Substanz isoliert, die diese Hypothese stützt. Ausgelöst wurde die Suche nach einem solchen Faktor durch die Tatsache, daß eine vergrößerte Milz eine Panzytopenie oder zumindest einen isolierten Mangel an Erythrozyten, Thrombozyten oder Leukozyten hervorrufen kann. Dieses Phänomen wird gelegentlich als Hypersplenismus (38, 53) oder splenopathologische Markhemmung bezeichnet.

Den Anstieg aller Blutzellen nach der Milzexstirpation erklärt man durch die nicht mehr vorhandene Hemmwirkung. Dem widerspricht, daß nach Entfernung der Milz keine vermehrte Ausschüttung jugendlicher Zellen erfolgt (27). Pribilla (50) führt die postoperative Thrombozytose darauf zurück, daß die Milz ein Thrombozytenpool sei, der bei der Operation ausgeschwemmt werde. Nach Gehrmann (20) stagnieren alle Blutzellen durch primäre Veränderungen der Milz, ohne daß sie dort zerstört werden müssen, womit der postoperative Anstieg erklärt wäre.

Natürlich kann die verminderte Zellzahl im Blut auf einer direkten Zerstörung dieser Partikel in der Milz beruhen (50, 53).

Die anderen Funktionen werden, soweit sie im Zusammenhang mit unserem Thema stehen, bei der Besprechung der einzelnen Krankheitsbilder aufgeführt.

1.5 Diagnostik

Hat man den Verdacht, daß eine Anämie hämolytischer Genese ist, so sind oft komplizierte Verfahren nötig, um zu erkennen, um welchen Typ es sich handelt, damit eine gezielte Therapie eingeleitet werden kann.

Häufig bringt die Anamnese schon die Unterscheidung "angeboren" oder "erworben", wobei man im allgemeinen dann auch schon den ersten Hinweis hat, ob der Defekt intra- oder extraerythrozytär zu suchen ist. Ein positiver Erbgang, Entwicklungsstörungen, Skelettveränderungen und eventuell eine Cholelithiasis lassen eher einen angeborenen intraerythrozytären Defekt vermuten.

Neben der routinemäßigen Anfertigung des Blutbildes ist eine Retikulozytenzählung unerläßlich. Es besteht jedoch keine strenge Korrelation zwischen Stärke der Hämolyse und der Retikulozytose. Daher ist es wichtig, Verlaufskontrollen durchzuführen. Differentialdiagnostisch wichtig ist die Bestimmung des mittleren Erythrozytendurchmessers und der osmotischen Resistenz.

Zum Nachweis von Antikörpern ist der direkte und indirekte Coombs-Test geeignet, wenn auch manchmal bei sorgfältiger Prüfung keine pathologischen Antikörper gefunden werden, selbst wenn alle Symptome eindeutig für eine Autoimmunerkrankung sprechen. Bei Verdacht, daß eine intraerythrozytäre hämolytische Anämie vorliegt, können eine Enzymanalyse der Erythrozyten und schließlich die elektrophoretische Bestimmung des Hämoglobins eine Klärung herbeiführen. Sehr wichtig nicht nur für den Einblick in die Schwere des Prozesses, sondern auch für das therapeutische Vorgehen sind Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen.

Dafür eignet sich vorzüglich Chrom als $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$, das durch die intakte Membran ins Innere der Zelle diffundiert und dort durch Reduktion der sechswertigen in die dreiwertige Form eine nahezu irreversible Bindung mit dem Globinanteil des Hämoglobins eingeht. Damit läßt sich nicht nur die Erythrozytenüberlebenszeit elegant bestimmen, sondern auch durch Oberflächenaktivitätsmessungen der Destruktionsort der roten Blutkörperchen. Mit Hilfe des Kurvenverlaufs bei der Überlebenszeitbestimmung kann man erkennen, welche Erythrozytenpopulation vermehrt abgebaut wird. Während ein linearer Verlauf für einen schnellen Alterungsprozeß aller roten Blutkörperchen spricht, deutet ein exponentieller Verlauf darauf hin, daß hier eine wahllose Elimination eines Teiles der Erythrozytenpopu-

lation erfolgt. Dabei sind alle Altersstufen betroffen (35).

Für die Aufzeichnung eines Milzzintigrammes machte man sich die Tatsache zunutze, daß künstlich erzeugte, markierte Sphärozyten in der Milz stagnieren und dort zur Anreicherung radioaktiver Substanzen führen.

Die durch bestimmte Umrechnungsfaktoren errechnete Größe der Milz kann einen wertvollen diagnostischen Hinweis geben, da durch Palpation und Perkussion viele Splenomegalien nicht erfaßt werden. Milzvergrößerungen von 600-900 g (beim Erwachsenen) können in 50% und solche von 900-1600 g in 25% aller Fälle nicht getastet werden (15).

Als praktische Anwendung ergibt sich aus den Befunden, daß eine Indikation zur Splenektomie besteht, wenn die Milz eindeutig als Hauptzerstörungsort erkannt ist. Da laut Fischer (15), der bereits 1965 1370 Fälle beobachtet hatte, Unverträglichkeiten der Isotopenuntersuchung bisher nicht festgestellt wurden und die Strahlenbelastung der Gonaden mit 100-200 mrad sehr gering ist, kann diese Methode auch bei kleinen Kindern angewandt werden.

1.6 Therapie

1.6.1 Bluttransfusionen

Bluttransfusionen sind manchmal unentbehrlich zur symptomatischen Behandlung der Anämie, wenn der Hämoglobinwert soweit gesunken ist, daß ernste Bedrohungen entstehen. Da die behandlungsbedürftigen Formen oft chronische Leiden sind, ist besondere Zurückhaltung zu üben wegen der Gefahr der Hepatitis, Häm siderose oder Sensibilisierung gegen Spenderblut (43). Allgemein wird empfohlen, erst bei Absinken des Hämoglobins unter 6-7 g% zu transfundieren (7, 25).

Besondere Schwierigkeiten können bei autoimmunhämolytischen Anämien entstehen, da erstens wegen verstärkter Agglutination Fehlinterpretationen bei der Blutgruppenbestimmung möglich sind, und zweitens die Spendererythrozyten demselben schädigenden Faktor ausgesetzt sind wie die Eigenerythozyten (25, 46). Dadurch kommt es gelegentlich im Anschluß an eine Transfusion zu einer verstärkten Hämolyse (2, 3). Oft verhalten sich die Antikörper wie Panagglutinine und reagieren mit jedem Spenderblut: dann muß Blut verwendet werden, das am wenigsten agglutiniert (25).

Bei Autoantikörpern, die erst in Anwesenheit von Komplement zur Hämolyse führen, kann es durch ständigen Verbrauch zu Komplementsschwund und damit zur Selbstlimitierung der hämolytischen Krise kommen. Das bei Vollblutkonserven mitübertragene Komplement ist dann für die erneut einsetzende Antigen-Antikörper-Reaktion verantwortlich, die sich in verstärkter Hämolyse äußert. Daher wird empfohlen, prinzipiell nur gewaschene Erythrozy-

ten zu verwenden. Außerdem werden dadurch ein zu großer Verdünnungseffekt und eine zusätzliche Kreislaufbelastung vermieden (2, 3, 43). Es hat sich gezeigt, daß Zwischenfälle abgemildert werden, wenn unter Cortisonschutz transfundiert wird (2, 3, 20, 32).

1.6.2 Chemotherapie

Einen Fortschritt in der Behandlung der erworbenen hämolytischen Anämien, besonders der Autoimmunerkrankungen, brachte die Einführung der Medikamente in die Therapie, die in irgendeiner Form modifizierend auf immunologische Reaktionen wirken. Hauptvertreter dieser Gruppe sind ACTH, Corticoide und Antimetabolite (46). Da man noch nicht genau weiß, in welchen Mechanismus diese Medikamente eingreifen, beruht ihre Anwendung auf empirischen Beobachtungen.

1.6.2.1 ACTH und Corticosteroide

Seit der Anwendung der Steroidtherapie 1949 hat sich die schlechte Prognose der autoimmunen Erkrankungen so entscheidend gebessert, daß in der pädiatrischen Altersgruppe 80% der Patienten überlebten. Entweder gelangen die Kinder in eine vollständige Remission, oder es tritt ein mehr oder weniger tolerabler Zustand ein (30).

Der Wirkungsbereich der Steroide ist sehr vielfältig. Ihre Anwendung hat eine Stimulierung der Gesamthämatopoese, eine Veränderung des Gerinnungssystems (Vermehrung der Thrombozyten, Verkürzung der Blutungs- und Gerinnungszeit, Aktivitätssteigerung einiger Gerinnungsfaktoren) und eine Verkleinerung der lymphatischen Organe zur Folge (32, 46). Weiter beobachtet man ein Verschwinden oder eine Minderung der immunologischen Reaktionen (46). Ob dies über eine Hemmung der Antikörperbildung (11, 20, 32, 46, 52), über eine Blockierung der Antigen-Antikörper-Reaktion (20, 46) oder über eine Resistenzsteigerung der Membran und Inaktivierung lytischer Substanzen (32) geschieht, ist bis heute nicht bekannt.

Im Bezug auf die Wahl der Präparate gibt es keine festen Richtlinien. Bei adäquater Dosis ist die Wirkung auf das immunologische Geschehen bei allen Medikamenten gleich. Wegen der geringsten Nebenwirkungen sind Prednison und Prednisolon heute die Medikamente der Wahl (32, 46). Es hat sich jedoch herausgestellt, daß z. B. Prednison versagen kann, während andere Mittel wie ACTH eine Besserung bringen. Daher ist es ratsam, bei mangelndem Erfolg ein anderes Präparat zu wählen, ehe man zu einer anderen Therapie übergeht (2, 11, 20, 25, 32).

Entscheidend für den Erfolg der Steroidtherapie ist eine genügend hohe Anfangsdosis (2, 3, 20). Dameshek (11) empfiehlt folgendes Vorgehen:

- 1) Initialbehandlung mit hohen Dosen, bis eine Remission eingetreten ist;
- 2) Absetzen der Therapie, um herauszufinden, ob die Remission noch anhält;
- 3) Wiedereinsetzen der Therapie bei Rezidiv, in diesem Fall Dauertherapie mit niedrigen Erhaltungsdosen;
- 4) Endgültige Prüfung, ob die Steroidtherapie effektiv ist oder nicht, nötigenfalls Splenektomie.

Außer den bekannten Nebenwirkungen wie Cushing-Syndrom, Wasserretention, Osteoporose und Diabetes mellitus machen sich bei Kindern besonders unangenehm starke Wachstumsstörungen bemerkbar (30).

1.6.2.2 Immunsuppressiva

Die in klinischen Versuchen bei Transplantationen gewonnene Erkenntnis, daß Antimetaboliten und Alkylantien eine immunsuppressive Wirkung haben, macht man sich bei der Behandlung der Autoimmunerkrankungen zunutze.

Wegen der eingreifenden Wirkung dieser Mittel werden sie erst angewandt, wenn die Steroidtherapie allein versagt hat. Die Vorteile liegen darin, daß mit kleinen Dosen zwar der immunsuppressive Einfluß ausreichend ist, jedoch ein Einfluß auf das Knochenwachstum nicht beobachtet wird. Außerdem fehlen wahrscheinlich die physiologischen Wirkungen des Cortisons, so daß auch die anderen Nebenwirkungen nicht auftreten (30).

Diese Vorteile werden jedoch überwogen durch die sehr erheblichen Nebenwirkungen, die mit dieser Therapie in Kauf genommen werden müssen. Als Hemmer der Zellproliferation führen sie nicht nur zu der erwünschten Unterdrückung immunkompetenter Zellen, sondern auch alle anderen Wechselgewebe werden betroffen. Daraus resultiert besonders eine Schädigung der Hämatopoese, der Schleimhäute und der Epidermis. Durch die Unterdrückung der immunkompetenten Zellen wird natürlich auch die Infektabwehr beeinträchtigt. Besonders bedenklich sind ferner beobachtete teratogene, mutagene und cancerogene Effekte. Außerdem muß man bei Verabreichung dieser Mittel vor der Pubertät eine spätere Azospermie einkalkulieren (45).

N-Last (3, 11, 32) wird wegen seiner starken Toxizität kaum noch verwandt. Moderne Präparate sind 6-Merkaptopurin, das Purinderivat Azathioprin (Immurek) und Cyclophosphamid (Endoxan).

1.6.3 Splenektomie

Der Erfolg der Splenektomie hängt im großen und ganzen davon ab, welche Rolle die Milz bei der Destruktion der Erythrozyten spielt. Liegt der Abbauort überwiegend in der Milz (wie es z.B. bei der hereditären Sphärozytose und Elliptozytose der Fall ist), so kann von der Splenektomie eine Verlängerung der Erythrozytenüberlebenszeit und damit eine Verbesserung der hämolytischen Anämie erwartet werden. Diese Therapie ist natürlich rein symptomatisch, da die eigentliche Ursache nicht beseitigt wird.

Da es durch Isotopenuntersuchungen möglich ist, Auskunft über die Erythrozytenüberlebenszeit und den Abbautyp zu erhalten, ist die Indikation zur Operation nicht mehr reine Empirie (35). Ein Erfolg ist zu erwarten, wenn folgende Kriterien zutreffen:

- 1) die Erythrozytenüberlebenszeit muß verkürzt sein.
- 2) der Kurvenverlauf der Überlebenszeitbestimmung muß exponentiell verlaufen.
- 3) der Milz-Leber-Quotient (Verhältnis der Isotopenanreicherung in der Milz zu der in der Leber) muß über 1 liegen (35).

Der Grund, warum man besonders in der Pädiatrie bisher auch bei klarer Indikation zurückhaltend mit einer Operation war, lag in der Furcht vor postoperativen Komplikationen in Form schwerster Infektionen mit foudroyantem und häufig letal endenden Verlauf. Dieses sog. Postsplenektomiesyndrom ist jedoch fast ausschließlich bei Säuglingen und Kleinkindern zu beobachten, dagegen selten oder nie bei größeren Kindern und Erwachsenen (56, 61).

Charakteristisch ist das plötzliche Auftreten von katarhalischen und intestinalen Symptomen, die sehr rasch von einem schweren Krankheitsbild gefolgt werden. In den meisten Fällen sind Meningitis und Sepsis die Todesursache (14).

Der Mechanismus der Infektion ist noch nicht völlig geklärt. Eine Ursache ist gewiß die fehlende Filtration und Clearance durch die Milz (14). Man diskutiert weiter eine verminderte Antikörperproduktion und eine qualitative Veränderung von Gamma-Globulinen (14, 56).

Warum sich diese Veränderungen gerade beim Kleinkind so fatal auswirken können (6, 31, 50), ist nur zum Teil durch den verletzlicheren Status des Kleinkindes (12) erklärbar. Es mag ebenso eine Rolle spielen, daß Gamma-M-Antikörper in den ersten Lebensjahren vermindert gebildet werden (50) und durch fehlenden Kontakt mit den Erregern noch keine ausreichende Immunität vorliegt (12).

Die nach Splenektomie häufig beobachtete Thrombozytose scheint von Kindern besser toleriert zu werden als von Erwachsenen.

1.7 Formen der hämolytischen Anämien

1.7.1 Hereditäre Sphärozytose

Die hereditäre Sphärozytose ist in Deutschland die häufigste Form der angeborenen hämolytischen Anämien. Obwohl die Erstbeschreibung von Vanlair und Masius bereits aus dem Jahre 1871 stammt, wurde sie zeitweise nach den Forschern benannt, die sich 1900 bzw. 1907 damit befaßten: Minkowski und Chauffard (zitiert nach 20).

Sie ist neben der, allgemein für die hämolytische Anämie kennzeichnenden Trias: Anämie, Ikterus und Splenomegalie, charakterisiert durch autosomal-dominanten Erbgang, verminderte osmotische Resistenz, Anwesenheit von Sphärozyten, Linksverlagerung des Gipfels und basale Verbreiterung der Prince-Jones-Kurve.

Die Anwesenheit von Mikrosphärozyten erklärt die verminderte osmotische Resistenz, da diese Zellen nicht mehr in dem Maße wie die bikonkaven Normozyten im hypotonen Medium anschwellen können und daher eher der Lyse anheim fallen (20).

Die übrigen Blutbefunde: Erhöhung des Serumeisenspiegels, des Serumbilirubins, des Urobilinogen- und Stercobilinogengehaltes in Urin und Stuhl, die Retikulozytose, Anisozytose, Polychromasie, Poikilozytose und das Auftreten von Normoblasten sind durch die verstärkte Hämolyse und die Kompensationsversuche erklärbar und charakteristisch für alle hämolytischen Anämien (24, 57).

Pathogenese: Daß die Ursache der hereditären Sphärozytose intraerythrozytär liegt, beweisen gekreuzte Transfusionsversuche. Der eigentliche Defekt ist noch unbekannt. Die von Selwyn und Dacie (55) beobachtete Störung der Glukosemetabolisierung und von Prankerd (48) vermutete Störung in der Phosphorylierung sind vermutlich nur Sekundärscheinungen.

Gehrmann faßt die bisher bekannt gewordenen Faktoren zu folgendem Schema zusammen:

- 1) Als Basisdefekt besteht ein hereditärer Mangel an Membranlipiden mit abnormer Membranpermeabilität.
- 2) ein beschleunigtes Einströmen von Natrium-Ionen.
- 3) die aktive Kationenpumpe verstärkt aktiviert.
Das führt
- 4) zu einem unterschiedlichen Verlust von ATP und zu einer Anreicherung von ADP.

Der Mangel an ATP führt, wie oben (S. 2) dargestellt, zu einer Kugelform und zum Verlust der Elastizität der Erythrozyten (38), so daß die alterierten Zellen in der Milz noch hämolyseanfällig gemacht werden. Da erst diese Wechselbeziehungen zwischen dem primären Strukturdefekt und der normalen Milz zu einem frühen Zelltod führen (20), kann

durch Entfernung des Faktors Milz in dieses komplexe Geschehen eingegriffen werden.

1.7.2 Congenitale nichtsphärozytäre hämolytische Anämien

Unter dem Begriff congenitale nichtsphärozytäre hämolytische Anämien (fortan c.n.s.h.A.) faßt man eine heterogene Gruppe corpuskulärer, hämolytischer Anämien zusammen, die einen angeborenen Defekt im erythrozytären Enzymsystem gemeinsam haben. Ihr Erbgang ist gewöhnlich autosomal rezessiv (25).

Die ersten Berichte über die Erkrankungsgruppe reichen bis 1930 zurück (zitiert nach 19). 1950 beschrieben Kaplan und Zuelzer (37) die Symptome, ohne näheres über die Pathogenese zu wissen. Eine erste Einteilung versuchten Selwyn und Dacie (55) 1954 vorzunehmen. Diese Einteilung nach zwei verschiedenen Typen ist heute weitgehend überholt, da der jeweilige Enzymdefekt angegeben werden kann. Wegen der großen Vielfalt der Defekte ist es aber ratsam, Untergruppen zu bilden, um eine bessere Übersicht zu erhalten. In Abbildung 1 (S. 12) sind die wichtigsten Schritte des Glukosestoffwechsels in den Erythrozyten dargestellt.

Waller und Löhr (58) machen folgende Einteilung:

- 1) Obligate spontane Hämolyse ohne Innenkörperbildung.
- 2) Obligate spontane Hämolyse mit fakultativer Mesobilifuscinurie und Innenkörperbildung.
- 3) Vorwiegend medikamentös oder durch Vegetabilien ausgelöste Hämolyse mit Innenkörperbildung.

Zu 1) gehören die hämolytischen Anämien mit Mangel an:

- a) Pyruvatkinase
- b) Triosephosphatisomerase
- c) Hexokinase
- d) ATPase
- e) 6-Phosphogluconatdehydrogenase

Zu 2) gehört nur die hämolytische Anämie auf Grund von 2.3 Diphosphoglyceromutase-mangel.

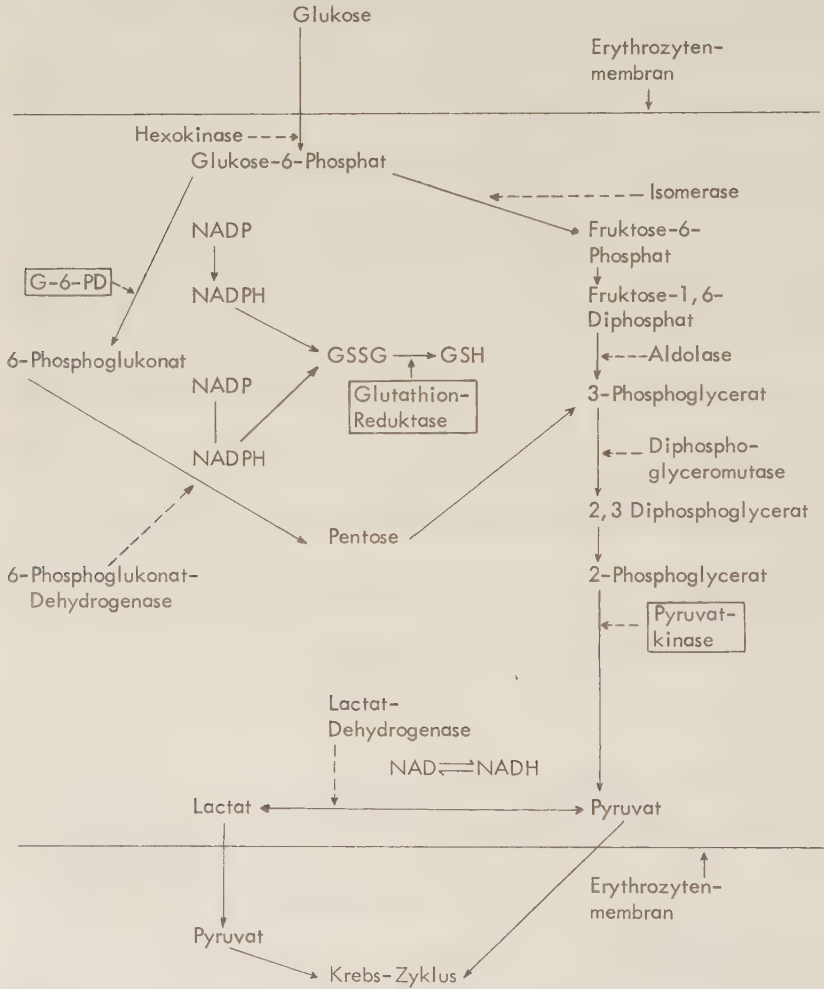
Zu 3) gehören die hämolytischen Anämien mit Mangel an:

- a) Glukose-6-Phosphatdehydrogenase
- b) Glutathionreduktase
- c) Glutathionsynthetase

Von all diesen enzymopenischen hämolytischen Anämien werden hier nur die mit Pyruvatkinase-, Glukose-6-Phosphatdehydrogenase- und Glutathionreduktasemangel besprochen, da die anderen Formen sehr selten sind und auch in unserer Untersuchungsreihe nicht vorkommen.

Abb. 1

Schema der wichtigsten Schritte des Glukosestoffwechsels der Erythrozyten
(nach Fanconi, G., leicht modifiziert)



Abkürzungen:

- GSH: reduziertes Glutathion
- GSSG: oxidiertes Glutathion
- NAD: Nicotinamid-adenin-dinucleotid
- NADP: Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat

1.7.2.1 Hämolytische Anämien bei Pyruvatkinasemangel

Die Pyruvatkinase katalysiert die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat, wobei als Energie ATP freigesetzt wird.

Da im Verhältnis zum Substrat ein hoher Pyruvatkinaseüberschuß besteht und die Aktivität bei hoher Sättigung steigt, muß der Defekt sehr erheblich sein, ehe eine hämolytische Anämie daraus resultiert (8).

Vermutlich wirkt sich der Mangel an Pyruvatkinase nur bei alternden Erythrozyten reaktionsbegrenzend aus, weil dann die Enzymaktivität sinkt (19). Busch (8) zweifelt an der unmittelbaren kausalen Bedeutung des Pyruvatkinasemangels. Nach seiner Meinung spielen vermutlich noch andere Faktoren mit. Die Tatsache, daß die hämolytische Anämie bei Pyruvatkinasemangel zwei verschiedenen Typen angehören kann, deutet darauf hin, daß hier keine ätiologische Einheit vorliegt (8, 19).

1.7.2.2 Hämolytische Anämien bei Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Der Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PD) wird X-chromosomal inkomplett dominant vererbt und nur homozygote Merkmalsträger erkranken manifest (20, 28). Dieser Mangel kommt in vielen Körperzellen vor, äußert sich aber meist nur in einer hämolytischen Anämie (28).

G-6-PD ist verantwortlich für die Reduktion von NADP. Wahrscheinlich gibt es zwei Formen des G-6-PD-Mangels: eine, die erst durch Noxen zur Hämolyse führt (Favismus, vgl. S. 18, und eine, die ohne erkennbaren Grund eine hämolytische Anämie verursacht. Die letztgenannte unterscheidet sich von der ersten dadurch, daß keine Rassenbevorzugung besteht, und daß die Anämie nicht krisenhaft, sondern chronisch verläuft. Hier liegt vermutlich eine andere Genmutante als bei der drogensensitiven hämolytischen Anämie vor (20).

1.7.2.3 Hämolytische Anämien bei Glutathionreduktasemangel

Der Enzymdefekt bei Glutathionreduktasemangel wird autosomal dominant vererbt. Glutathion hat eine essentielle Bedeutung für die Stabilität und Zellstruktur der Erythrozyten, das Hämoglobin und die Aktivität SH-Gruppen-haltiger Enzyme (41, 42, 59). Daher führt die Störung des Glutathionstoffwechsels bei Mangel an Glutathionreduktase zu einer Beeinträchtigung der Zellintegrität. Vermutlich ist die Stärke der Hämolyse abhängig vom Ausmaß des Enzymdefektes (5).

Als wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel dient der Heinz-Körpertest, der in diesem Fall immer pathologisch ausfällt (58).

1.7.3 Hämolytische Anämien bei Hämoglobinanomalien

Diese Gruppe hämolytischer Anämien sei hier nur am Rande erwähnt, da man sie in Deutschland nur selten antrifft. Es gehören dazu die Thalassämie, die durch ein Persistieren des Hämoglobins F gekennzeichnet ist, und die eigentlichen Hämoglobinopathien. Entweder fehlen bei diesen eine oder beide Peptidketten des normalen Erwachsenenhäoglobins, oder es tritt eine Anomalie in der Sequenz der Aminosäuren auf.

1.7.4 Erworbene hämolytische Anämien

Die Ursachen der erworbenen hämolytischen Anämien sind in der Regel extraerythrozytär zu suchen.

Irgendein Faktor schädigt die primär normalen Erythrozyten so, daß sie verstärkt abgebaut werden. Man kann die erworbenen hämolytischen Anämien in zwei große Gruppen einteilen

- 1) in hämolytische Anämien mit Antikörnernachweis;
- 2) in symptomatische hämolytische Anämien ohne Antikörnernachweis.

Zu 1) gehören die durch Isoantikörper bedingten Hämolysen und die durch Autoantikörper hervorgerufenen Anämien. Die letzteren werden wieder unterteilt in

- a) Kälteagglutininrankheit
- b) Kältehämoglobinurie (Donath-Landsteiner)
- c) hämolytische Anämien durch unvollständige Antikörper (54).

Zu 2) zählen die hämolytischen Anämien, die bedingt sind durch:

- a) physikalische Noxen
- b) chemische Noxen
- c) infektiöse Noxen
- d) Vegetabilien
- e) tierische Gifte (20).

1.7.4.1 Durch Isoagglutinine hervorgerufene hämolytische Anämien

Isoagglutinine werden verantwortlich gemacht für die Reaktionen bei Transfusionen und für die Ausbildung einer fetalen Erythroblastose. Es gibt zwei Arten von Isoantikörpern:

- 1) die natürlicherweise vorkommenden Antikörper Anti-A und Anti-B, die protein-chemisch gesehen zu den Gamma-M-Globulinen gehören und wegen ihrer Größe nicht diaplazentar übertragen werden;
- 2) die erst nach Sensibilisierung auftretenden Immun-Antikörper Immun-Anti-A bzw. Immun-Anti-B und die Agglutinine des Rh-Systems.

Die zweite Gruppe gehört zu den Gamma-G-Globulinen und ist plazentagängig. Im Gegensatz zu den natürlichen Antikörpern handelt es sich um inkomplette Antikörper.

1.7.4.2 Durch Autoimmunantikörper bedingte hämolytische Anämien

Auch die unter diesem Begriff zusammengefaßten hämolytischen Anämien stellen keine ätiologische Einheit dar, obwohl ihre klinische Symptomatologie keine großen Unterschiede zeigt.

Bis heute ist die Ursache der Entstehung von Autoantikörpern noch nicht geklärt. Die beiden wichtigsten Theorien erklären das Phänomen durch primäre Veränderungen der Antigene bzw. Antikörper. Entweder wird das Antigen so verändert, daß es nicht mehr als körpereigen erkannt wird und eine Antikörperbildung induziert, oder die immunkompetenten Zellen werden durch andere Mechanismen so verwandelt, daß primär veränderte Antikörper entstehen (20, 43). Als auslösende Faktoren kommen nach heutiger Auffassung besonders Viren in Frage. Nach ihrem unterschiedlichen Verhalten bei verschiedenen Temperaturen teilt man die Autoantikörper in Kälte- und Wärme-Antikörper.

Kälteantikörper haben ihr Wirkungsoptimum unterhalb 37°C und sind bei Körpertemperaturen unwirksam (20, 43). Sie lassen sich weiter in bithermische Hämolsine (Donath-Landsteiner) und monothermische Hämolsine (Kälteagglutinine) differenzieren.

Donath-Landsteiner-Antikörper sind verantwortlich für die paroxysmale Kälte-hämoglobinurie.

Das Temperaturoptimum der Antikörperbindung liegt bei $+4^{\circ}\text{C}$ mit einer Amplitude von $0^{\circ} - 20^{\circ}\text{C}$, die Hämolyse findet bei Wiedererwärmung auf über 25°C statt (10). Für die Antikörperbeladung ist Komplement nicht unbedingt erforderlich, jedoch verhindert die Anwesenheit von C_1 die Elution des Antikörpers bei Wiedererwärmung. Für die Lyse ist Komplement unbedingt erforderlich (20, 43).

Bei dem bithermischen Hämolsin handelt es sich um einen kompletten Antikörper, der zu den Ig-G-Globulinen zählt. Bei ausreichender Antikörperkonzentration ist der indirekte Coombs-Test immer positiv, ebenso der direkte, wenn die Kälteexposition ausreichend war, um genügend Antikörper an Erythrozyten zu fixieren.

Die paroxysmale Kälte-hämoglobinurie tritt als akute, passagere Form im Rahmen von Virusinfektionen, als chronische Kälte-hämoglobinurie bei angeborener oder erworbener Lues und sehr selten als chronische idiopathische Form auf (20, 43).

Pathogenese: In den abgekühlten Akren erfolgt die Beladung der Erythrozyten mit Antikörpern. Da es nicht zur Agglutination kommt, werden diese Zellen in den Kreislauf zurückgeschwemmt, wo sie in der Wärme hämolysieren.

Kälteagglutinine können mit einem Titer bis 1:128 physiologischerweise vorkommen und haben wegen der kleinen Amplitude von 0° - $+5^{\circ}$ keinen Krankheitswert. Erst mit einem massiven Anstieg des Titers bis zu 1 Million erfolgt eine Verbreiterung der Amplitude von 0° - 34° C und eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit mit einem Bindungsmaximum schon nach 5 Minuten. Kälteglutinine sind komplette Antikörper.

Die in der Kälte vollzogene Bindung von Antikörpern des Ig-M-Typs an Erythrozyten ist reversibel. Bindung und Lyse erfolgen zwar biphasisch, aber, im Gegensatz zu den Donath-Landsteiner-Antikörpern, monotherm. Der Zusatz von Komplement begünstigt die Antikörperbeladung der Erythrozyten und ist zur Lyse unbedingt erforderlich. Das auch noch in der Wärme fixierte Komplement C_4 ist verantwortlich für den positiven Coombs-Test (20, 43, 44).

Auch Kälteagglutinine verursachen eine akute und eine chronische Verlaufsform.

Bei den akuten symptomatischen Varianten, die besonders im Anschluß an Viruspneumonien zu beobachten sind, kommt es ohne Behandlung zur Spontanheilung (10, 20, 43).

Die chronisch-idiopathische Verlaufsform zeigt kaum Reaktionen auf Therapien. Am ehesten sind Zytostatika und Immunsuppressiva angebracht (43). ACTH und Steroide sowie die Splenektomie sind kaum geeignet, in den hämolytischen Prozeß einzugreifen (20, 21, 24, 26, 29, 32, 38, 61).

Die Therapie der chronisch-symptomatischen Form, die gelegentlich bei lymphatischen Leukämien, malignen Lymphomen, Retikulosarkomen und bei der Makroglobulinämie Waldenström auftritt, richtet sich nach dem Grundleiden.

Die inkompletten Wärmeautoantikörper binden sich bei einem Temperaturoptimum von $+38^{\circ}$ C an die Erythrozyten.

Vermutlich wird durch diese Antikörperbeladung die Glukosediffusion erschwert, was zu einer Veränderung des Stoffwechsels mit konsekutiver Form- und Plastizitätsveränderung der Zellen führt. Die so entstandene Anfälligkeit gegenüber mechanischen Einflüssen und rascherer Phagozytose würde die verkürzte Lebensdauer erklären (61).

Die Reaktionsgeschwindigkeit für die Antikörperfixierung ist relativ groß, so daß nur bei Antikörperüberschuß freie Antikörper im Serum durch den indirekten Coombs-Test nachweisbar sind. Dagegen ist der direkte Coombs-Test fast in allen Fällen positiv.

Während gewöhnlich die Wärmeantikörper, die zu Gamma-G-Globulinen gehören, unspezifisch mit allen Erythrozyten reagieren, zeigen sie gelegentlich serologisch nachweisbare Spezifitäten gegen das Rh-System.

Für die Reaktion ist Komplement nicht erforderlich, weshalb man im Gegensatz zu den hämolytischen Anämien auf Grund von Kälteantikörpern einen Komplementschwund nicht beobachtet (20, 44).

Auch bei dieser Form der hämolytischen Anämie gibt es idiopathische und symptomatische Varianten. Die idiopathische Form ist wohl die häufigste unter allen autoimmunhämolytischen Anämien (20).

Die Therapie richtet sich danach, ob die Krankheit idiopathischer oder symptomatischer Genese ist.

Während bei der symptomatischen Anämie die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund steht, ist die idiopathische die Domäne der Steroidtherapie (32). Bluttransfusionen sind nur Palliativmaßnahmen bei starker Anämie. Wenn der Antikörper polyvalent ist, kann dabei die Hämolyse noch verstärkt werden (20). Da mit inkompletten Antikörpern beladene Erythrozyten vorzugsweise in der Milz abgebaut werden (61), gilt eine Splenektomie nicht von vornherein als aussichtslos. Sie ist jedoch kontraindiziert bei allen akuten Verlaufsformen der hämolytischen Anämie vom Typ inkompletter Wärmeantikörper (3). Diese werden behandelt mit vorübergehender Corticoidtherapie und eventuell Bluttransfusionen, bis die Remission eintritt (25).

1.7.4.3 Symptomatische hämolytische Anämien ohne Antikörpernachweis

Eine Reihe verschiedener Mechanismen ist in der Lage, Erythrozyten so zu schädigen, daß sie zu früh abgebaut werden und daraus eine hämolytische Anämie resultiert. Wenn die ätiologischen Zusammenhänge geklärt sind, bereitet die Therapie keine Schwierigkeiten.

Von den vielen durch physikalische Noxen bedingten hämolytischen Anämien sie hier nur das hämolytisch-urämische Syndrom erwähnt. Es handelt sich dabei um ein perakutes Krankheitsbild mit der Trias: akute erworbene hämolytische Anämie ohne Autoantikörpernachweis, gleichzeitiges Nierenversagen durch meist bilaterale Nierenrindennekrose und hämorrhagische Diathese bei Thrombozytopenie. Das Syndrom wurde 1955 erstmals von Gasser und Mitarb. (18) beschrieben.

Die Ursache für dieses Krankheitsbild ist noch unbekannt. Es wird vermutet, daß virale und bakterielle Infektionen, vermutlich aber auch andere Faktoren zu einer besonderen Form der Verbrauchskoagulopathie führen. Die massive intravasale Gerinnung ruft Organnekrosen hervor, und an den durch hyaline Thromben geschädigten Gefäßwänden erfolgt eine mechanische Zertrümmerung der Erythrozyten (17). Die intravasale Hämolyse könnte zu reflektorischem Gefäßspasmus mit konsekutiver Nierenrindennekrose führen.

Die Therapie kann nur symptomatisch sein: Bekämpfung der Verbrauchskoagulopathie, Nierenüberwachung, Blut- und Plättchentransfusionen, und bei progredienter Hämolyse Corticoide (17, 20, 25). Durch frühzeitige Anwendung von Heparin soll die Prognose verbessert werden (17).

Chemische Noxen verursachen hämolytische Anämien auf toxischer, immunologischer, enzymopenischer Basis und gelegentlich auf der Basis einer Hämoglobinopathie.

Die chemischen Noxen, die auf toxischer Basis zur Hämolyse führen, sind starke Oxidationsmittel. Dazu gehören gewerbliche Gifte und Medikamente. Es tritt eine Methämoglobinämie mit Heinzkörperbildung auf. Die veränderte osmotische und mechanische Resistenz führt zur Fragmentation der Erythrozyten. Junge Säuglinge, die noch einen großen Anteil an HbF haben, sind besonders gefährdet.

Im Gegensatz zu dieser ersten Gruppe tritt bei den folgenden eine hämolytische Anämie nur bei prädisponierten Personen auf. Hier liegt eine intra- und extra-erythrozytär bedingte Hämolyse vor (20).

Die durch Chemikalien, Medikamente und Vegetabilien ausgelöste Hämolyse auf immunologischer Basis setzt einen Hapten-Antigen-Antikörper-Mechanismus voraus. Dabei übernimmt die Noxe die Rolle des Haptens.

Von den drogenhämolytischen Anämien auf enzymopenischer Basis sind an erster Stelle die primaqinsensitive Anämie und der nahezu identische Favismus zu nennen.

Ursache ist ein angeborener Mangel an G-6-PD, der per se noch nicht zur hämolytischen Anämie führt, sondern erst durch exogene Zufuhr verschiedener Noxen. Als Agentien kommen in Frage: Favabohnen, Plasmochin, Primaquin, Naphthalinderivate, Sulfonamide, Chloramphenicol u.v.a. (42, 59). Durch einen fehlenden Stromafaktor fällt die Aktivierung der G-6-PD aus (22), dadurch kommt es zur mangelnden Reduktion des NADPH-abhängigen Glutathions. Die für gewöhnlich noch ausreichenden Restaktivitäten von G-6-PD werden durch die obengenannten Drogen inaktiviert. Junge Erythrozyten haben einen höheren Gehalt an reduziertem Glutathion, so daß diese Zellen längere Zeit gegen die Noxen resistent sind (vgl. S. 3). Daher normalisiert sich die hämolytische Anämie nach einiger Zeit, selbst wenn die Noxe weitergegeben wird. Erst bei Alterung der Erythrozyten setzt dann ein neuer Schub ein (42, 58). Dieses Phänomen ist bei der rein enzymopenischen Form nicht zu beobachten, da hier auch bei jungen Zellen der Enzymmangel besteht.

Für die drogensensitive hämolytische Anämie bei Glutathionreduktase- und Glutathionsynthetasmangel gilt im Prinzip das gleiche wie für den Mangel an G-6-PD, da auch hier eine verminderte Bildung von reduziertem Glutathion, partielle Heinz-Körper-Bildung und Methämoglobinämie vorliegen.

Von den infektiösen Noxen spielt die Malaria die Hauptrolle. Aber auch bakterielle Infekte, meist im Rahmen einer Sepsis, können eine hämolytische Anämie hervorrufen. Virusinfektionen sind eher für autoimmunhämolytische Anämien verantwortlich, gelegentlich werden jedoch Hämolysen bei Herpesvirus-Infektionen, Hepatitis und infektiöser Mononukleose ohne Antikörpernachweis beobachtet (20). Von tierischen Giften haben nur Schlangengifte eine hämolytische Wirkung.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der folgende Teil beschäftigt sich mit den in der Einleitung abgegrenzten Fällen hämolytischer Anämien der Universitätskinderklinik Mainz.

Da die verschiedenen Untergruppen der hämolytischen Anämien in vieler Beziehung untereinander keine Vergleiche zulassen, werden die einzelnen Gruppen, soweit es nötig ist, einzeln abgehandelt. Zu Anfang werden die Fakten erwähnt, die für alle Gruppen zutreffen.

2.1 Krankengut

Das Patientengut setzt sich aus insgesamt 38 Fällen angeborener und erworbener hämolytischer Anämien zusammen, die sich zwischen 1960 und dem ersten Halbjahr 1971 in stationärer Behandlung in der Universitätskinderklinik Mainz befanden. Ausgenommen sind Neugeborene mit Morbus hämolyticus neonatorum auf Grund einer Rh- oder ABO-Inkompatibilität und 2 ausländische Patienten mit Thalassaemia maior. Da 2 Patienten erfaßt wurden, die 1960 schon zum 3. Male zur Aufnahme gelangten, reicht in diesen Fällen die Beschreibung bis 1957 bzw. 1958 zurück. Ebenso wurde der weitere Verlauf der bis Mitte 1971 erfaßten Patienten bis einschließlich März 1972 mit einbezogen. (Siehe Tab. 1 S. 21)

2.2 Methodik

Die Krankengeschichten der Patienten wurden nach Gesichtspunkten, die in einem vorher erstellten Erhebungsbogen festgelegt waren, durchgesehen. Der Schwerpunkt dabei lag neben der Anamnese und den Erstbefunden auf der Art der Therapie und der Reaktion darauf. Besonderer Wert wurde auf die Splenektomie gelegt.

Patienten, deren letzte klinische Untersuchung länger als ein Jahr zurücklag, wurden gebeten, zur Nachuntersuchung zu kommen. Lediglich drei Patienten dieser Rubrik konnten nicht angeschrieben werden. Von den 25 bestellten Patienten erschienen 11 nicht. Es gelang aber in 4 Fällen, einige Auskünfte von den jeweiligen Hausärzten zu erhalten. Ein Kind war verstorben und 2 waren unbekannt verzogen. Die übrigen 5 angeschriebenen Eltern gaben keine Antwort; auch von den Hausärzten waren in diesen Fällen keine zusätzlichen Angaben zu ermitteln.

Im ganzen konnten 14 Patienten nachuntersucht werden. Bei jeder Untersuchung wurden außer der Anamnese seit der letzten Kontrolle ein kurzer pädiatrischer Untersuchungsbe- fund erhoben und Hämoglobin, Hb_E , Hämatokrit und die Erythrozyten-, Leukozyten-,

Thrombozyten- und Retikulozytenzahl bestimmt. Mit einem Schnelltest wurde nach Bilirubin im Urin gesucht.

Tab. 1 Laufende Nummer der Patienten in unserer Untersuchungsreihe, Name, Geschlecht und Alter zur Zeit der Erstbehandlung.
(m = männlich; w = weiblich)

Nr.	Name	Geschlecht	Alter (Jahre)
1	A.F.	w	4
2	G.H.	w	2
3	I.F.	w	5
4	B.F.	w	2
5	C.H.	w	7
6	M.I.	w	11
7	M.L.	w	6
8	K.S.	m	1
9	G.R.	w	4
10	H.S.	m	5
11	H.C.	m	9
12	G.R.	m	10
13	B.H.	w	0
14	B.F.	w	11
15	H.M.	m	2
16	C.K.	w	7
17	H.S.	m	5
18	I.F.	w	7
19	C.S.	w	5
20	A.R.	w	6
21	U.H.	w	6
22	D.B.	m	2
23	C.K.	w	9
24	H.N.	m	3
25	G.D.	m	0
26	M.B.	w	1
27	U.L.	m	2
28	M.S.	m	0
29	S.K.	w	7
30	D.M.	m	6
31	D.M.	m	2
32	A.M.	m	8
33	B.R.	m	1
34	S.B.	m	0
35	J.B.	m	0
36	A.S.	m	4
37	P.A.	w	0
38	S.Z.	w	0

2.3 Ergebnisse (Übersicht)

Die hier aufgeführten 38 Patienten lassen sich in folgende Untergruppen der hämolytischen Anämien einteilen:

hereditäre Sphärozytose (h.S.)	14 Patienten
congenitale nichtsphärozytäre hämolytische Anämie (c.n.s.h.A.)	5 "
erworbene hämolytische Anämie (e.h.A.)	11 "
hämolytisch-urämisches Syndrom (h.u.S.)	1 "
hämolytische Anämie unklarer Genese (u.G.)	7 "

Der Zeitpunkt der Erstaufnahme ist ersichtlich aus Tabelle 2.

Die Beobachtungsdauer lag in 11 Fällen unter 1 Jahr. In 15 Fällen betrug sie 1-5 Jahre, in 6 Fällen 6-10 Jahre und in 6 Fällen über 10 Jahre. Die längste Zeit erstreckte sich über 13 Jahre und die kürzeste über 5 Tage.

Tab. 2 Verteilung der Fälle nach der Diagnose und dem Zeitpunkt der Erstaufnahme

	vor 1960	1960-63	1964-67	1968-71
h.S.	2	5	2	5
c.n.s.h.A.			1	4
e.h.A.		4	4	3
h.u.S.		1		
u.G.		4		3
Gesamt	2	14	7	15

2.3.1 Anamnese und klinische Befunde

In fast allen Fällen erfolgte die stationäre Aufnahme wegen einer hämolytischen Krise.

Die 4 Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, kamen entweder zur Klärung der Diagnose oder zur Festlegung des weiteren therapeutischen Vorgehens.

Fast 2/3 aller Kinder hatten unmittelbar vor Ausbruch der Krise oder gleichzeitig erhöhte Temperaturen. Bei 15 Patienten kam ein konkomitierender Infekt als Ursache in Frage.

Eine Gelbsucht war bei 31 Patienten kurz vor oder noch bei der Aufnahme vorhanden.

Diese Beobachtung wird bestätigt durch die Laborbefunde, wonach ein normaler Serum-bilirubingehalt nur in 7 Fällen vorlag. In 2 Fällen wurden keine Angaben gemacht. Bei 25 Kindern war es zu einer Splenomegalie und bei 28 Kindern zu einer Hepa-tomegalie gekommen.

Die Häufigkeit der hämolytischen Krisen während der ganzen Beobachtungszeit ist in Tabelle 3 aufgeführt. Die beiden Patienten, die keine ausgesprochenen "Schübe" hatten, zeigten andere, diskretere Symptome der Hämolyse.

Tab. 3 Verteilung der Fälle nach der Diagnose und der Gesamtzahl der hämolytischen Krisen im Verlauf der Beobachtungszeit

	0	1	2-5	>5	davon aplast.
h.S.	1	2	5	6	2
c.n.s.h.A.		3		2	1
e.h.A.		8	2	1	2
h.u.S.		1			
u.G.	1	2	3	1	1
Gesamt	2	16	10	10	6

2.3.2 Laboruntersuchungen

Es werden hier nur diejenigen Untersuchungen aufgeführt, die zur Beurteilung einer hämo-lytischen Anämie von Bedeutung sind.

Neben der routinemäßigen Untersuchung des Blutbildes, das in 36 Fällen eine Anämie ergab, wurden die Retikulozytenzahl, die osmotische Resistenz, der mittlere Erythrozytendurchmesser und der Serumeisenspiegel bestimmt. Die Ergebnisse sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tab. 4 Anzahl der Fälle mit normalen, erhöhten und erniedrigten Werten der Retikulozyten (A), der osmotischen Resistenz (B), des mittleren Erythro-zytendurchmessers (C) und des Serumeisenspiegels (D).

	normal	erhöht	erniedrigt	keine Angabe
A	7	26		5
B	18		18	2
C	2	1	20	15
D	18	7		13

Nur in 15 Fällen wurde eine Knochenmarkspunktion durchgeführt. 2 Punktionen ergaben einen normalen erythropoetischen Markanteil, während die anderen eine zum Teil beträchtliche Steigerung dieses Anteils aufwiesen. Der höchste Anteil betrug 75%. Der Coombs-Test war in 27 Fällen negativ, in 8 Fällen positiv, und in 3 Fällen wurde er nicht durchgeführt.

Der Kälteagglutinititer, der bei 25 Patienten bestimmt wurde, überschritt nie den Wert 1:256. In 2 Fällen betrug er 1:256, in 11 Fällen lag er darunter. In 12 Fällen wurde kein Titer gefunden.

Dagegen wurden Wärmeagglutinine nur einmal nachgewiesen. Da aber bei 30 Kindern keine Untersuchung der Wärmeagglutinine erfolgte, lassen sich hieraus keine Schlüsse ziehen.

Enzymanalysen ergaben in 7 Fällen normale, in 3 Fällen erhöhte und in 3 Fällen erniedrigte Aktivitäten. Routinemäßig wurden Aldolase, Pyruvatkinase, Laktatdehydrogenase, Glukose-6-phosphatdehydrogenase, 6-Phosphoglukonatdehydrogenase und Glutathion-reduktase untersucht. In einem Fall (14) war die Untersuchung auf die G-6-PD beschränkt. Bei 25 Patienten wurde keine Enzymanalyse vorgenommen. Der in 14 Fällen bestimmte Milz-Leber-Quotient lag in 13 Fällen über 2 und nur einmal zwischen 1 und 2. Nach dem Ergebnisse der Isotopenuntersuchung war die Milz in 12 Fällen vergrößert und nur in einem Fall normal. Bei den übrigen 24 Patienten war eine derartige Untersuchung nicht durchgeführt worden.

Die Erythrozytenüberlebensdauer kann Tabelle 5 entnommen werden. Sie wurde insgesamt 19mal bestimmt.

Tab. 5 Aufschlüsselung der Fälle nach der Diagnose und der Halbwertszeit der Erythrozytenüberlebensdauer (in Tagen).

	< 5	5-9	10-14	15-24	>24	keine Angabe	max.	min.
h.S.		5	1	2		6	20	6
c.n.s.h.A.	1		1		1	2	27	3,5
e.h.A.	2	2				7	7	1,5
h.u.S.						1		
u.G.		1	3			3	12	7
Gesamt	3	8	5	2	1	19		

2.3.3 Therapie

Als spezifische Therapie zur Beeinflussung des hämolytischen Prozesses wurden im wesentlichen Bluttransfusionen, Corticoidgaben und die Splenektomie angewandt.

2.3.3.1 Bluttransfusionen

Außer in 8 Fällen wurde bei allen Patienten Blut übertragen. Meistens waren mehrere Transfusionen notwendig. Trotz der relativ vielen Blutübertragungen sind nur bei 3 Kindern Reaktionen vermerkt. Zweimal waren fieberhafte Temperaturen und einmal ein Kreislaufkollaps bei Autoagglutininen zu beobachten. Spätere Transfusionen ohne Antigen E wurden dann in 2 Fällen gut vertragen. Das 3. Kind bekam danach nur noch außerhalb der Klinik Blut, so daß über eine spätere Reaktion nichts bekannt wurde.

Mittel zur Verhütung einer Siderose wurden nur in einem Fall in Form von Desferal verabreicht.

2.3.3.2 Corticosteroidtherapie

Eine Corticoidtherapie wurde bei 25 Kindern angewandt. Naturgemäß geschah dies in den meisten Fällen in der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien. Aber ein Therapieversuch wurde auch in allen anderen Gruppen unternommen. Die Corticoidtherapie verlief in 7 Fällen erfolgreich, in 12 war ein Teilerfolg und in 4 Fällen keinerlei günstige Wirkung zu beobachten. In 2 Fällen können wir hierzu keine Angaben machen, da diese Kinder (6, 11) später nicht mehr in Behandlung der Kinderklinik waren.

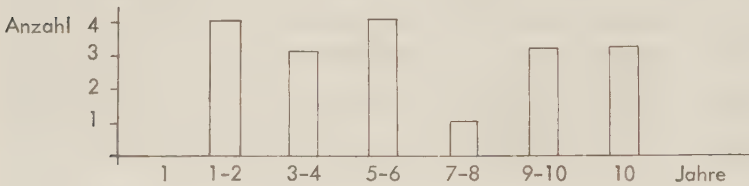
Da aber in 17 Fällen gleichzeitig Blut transfundiert wurde, bereitet es Schwierigkeiten, den wirklichen Effekt der Steroide abzuschätzen. Eine Dauerbehandlung wurde nur bei 5 Patienten durchgeführt: bei 2 Kindern (31, 33) über Monate bis zu ihrem Tod; bei 2 Patientinnen (37, 38) bis zum Abschluß unserer Untersuchung (in beiden Fällen über 9 Monate); im letzten Fall (15) über Jahre. Da in diesem Fall die Therapie bei der letzten Kontrolle nicht abgeschlossen war, kann über die endgültige Dauer keine Aussage gemacht werden.

Bei den Kindern, die nur kurz mit Corticoiden behandelt worden waren, traten keine Nebenwirkungen auf. Von den übrigen Kindern nahmen 3 Patienten ein cushingoides Aussehen an. Ein Kind bekam wegen zusätzlicher Therapie mit Anabolika eine tiefe Stimme. Bei dem 5. Kind mit Dauertherapie wurde keine Veränderung wahrgenommen.

2.3.3.3 Splenektomie

Die Splenektomie wurde mit unterschiedlichem Erfolg in 18 Fällen durchgeführt. Das Alter der Kinder bei der Operation kann Abbildung 2 entnommen werden.

Abb. 2 Abszisse: Lebensalter zur Zeit der Splenektomie.
Ordinate: Anzahl der Fälle



Genau die Hälfte der Patienten hatten vor der Splenektomie mehr als 5 Schübe. Bei 7 Kindern waren Krisen mit einer Häufigkeit zwischen 2 und 5 aufgetreten. Bei einer Patientin (20) war der Eingriff schließlich unumgänglich, nachdem der erste Schub über Monate ohne Tendenz zur Remission anhielt. Eine Patientin (14) wurde wegen ständiger Hyperbilirubinämie splenektomiert, ohne jemals eine ausgesprochene Krise durchgemacht zu haben.

Parallel dazu läuft die Zahl der Transfusionen, die vor der Operation notwendig war. Sie lag in 8 Fällen zwischen 2 und 5 und in 9 Fällen darüber.

2.3.3.3.1 Folgeerscheinungen der Splenektomie

Die Operation verlief in allen Fällen glatt. Lediglich bei 4 Kindern traten Komplikationen auf, die aber nicht spezifisch für derartige Operationen sind. Es handelte sich um ein verspätetes Aufwachen aus der Narkose und um sekundäre Wundheilungen.

In einem Fall (33) trat das Postsplenektomiesyndrom mit tödlichem Ausgang auf.

Es handelte sich um einen dreijährigen Knaben mit heftigen hämolytischen Krisen seit anderthalb Jahren. Die hämolytische Anämie war erworbener Natur. Da die Steroidtherapie zu keinem befriedigenden Resultat führte, versuchte man als ultima ratio, durch die Splenektomie den Prozeß zu beeinflussen. Schon kurze Zeit nach der Operation kam es zu einer akuten Verschlechterung auf Grund einer Bronchopneumonie, die nach drei Wochen abgeklungen zu sein schien. Dafür war eine Urosepsis mit septischen Temperaturen und Coli-positiven Blutkulturen eingetreten. Auf diese Attacke folgte wiederum eine

Bronchopneumonie. Nach einer wenige Tage dauernden Remission kam es zu einer Masern-erkrankung mit erneuter Pneumonie, die der Patient nicht überlebte.

Zu einer Thrombozytose, die gelegentlich Werte bis fast einer Million erreichte, kam es in 11 Fällen. Solch excessiv hohe Zahlen waren jedoch nicht die Regel. Im Durchschnitt lagen die Thrombozytenzahlen zwischen 400 000 und 700 000.

Die Dauer der Thrombozytose war sehr variabel. Nur in 6 Fällen konnte eine genaue Zeit angegeben werden; sie lag zwischen 8 und 60 Tagen. Viermal persistierte die Thrombozytose bis zur letzten Untersuchung. In einem Fall (24), bei dem außerhalb splenektomiert worden war, lagen nur Angaben über die Höhe, nicht jedoch über die Dauer der Thrombozyten vor.

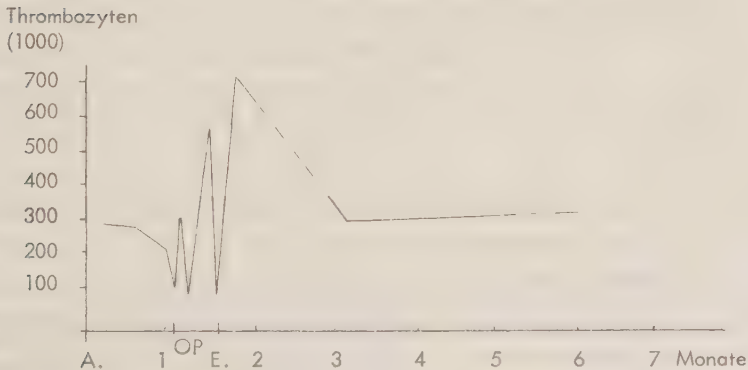
In 3 Fällen existieren überhaupt keine Angaben über die Thrombozytenzahlen. Die längste Dauer der Thrombozytose betrug über zwei Jahre. Nur bei wenigen Patienten lagen ein kontinuierlicher Anstieg und Abfall vor. Häufiger war ein ständiges Schwanken zwischen erhöhten und normalen Werten zu beobachten. Abbildung 3 zeigt einen typischen Verlauf.

Abb. 3 Verhalten der Thrombozytenzahlen vor und nach der Splenektomie bei der Patientin B.B. (4).

Abszisse: Zeit (in Monaten)

Ordinate: Thrombozyten (in Tausend)

A. = Aufnahme in die Klinik, E = Entlassung



Bei einem Patienten (31) waren nach der Operation 2 Jahre lang keine erhöhten Thrombozytenzahlen zu beobachten; nach dieser Zeit stieg die Zellzahl plötzlich steil an und blieb über längere Zeit erhöht.

Mutmaßliche Komplikationen infolge der Thrombozytose traten nur in einem Fall (33)

auf. Eine akute Verschlechterung ließ den Verdacht aufkommen, daß hier Embolien vorlägen. Obwohl diese Verdachtsdiagnose nicht weiter erhärtet werden konnte, führte man sicherheitshalber eine Antikoagulationbehandlung durch.

2.3.3.3.2 Ergebnisse der Splenektomie

Unabhängig davon, welchen Effekt die Splenektomie auf die Dauer brachte, stiegen der Hämoglobinwert und parallel dazu die Erythrozytenzahl unmittelbar postoperativ in allen Fällen an, während der Serumbilirubingehalt und die Retikulozytenzahl abfielen. Einschränkung dazu muß gesagt werden, daß mit Ausnahme von 4 Fällen Bluttransfusionen kurz vor oder während der Operation das Ergebnis vermutlich verfälschten. 2 Kinder wurden außerhalb splenektomiert, so daß von diesen keine postoperativen Befunde vorliegen. Wieweit sich das subjektive Befinden postoperativ änderte, ist aus Tabelle 6 ersichtlich.

Tab. 6 Subjektives Befinden postoperativ im Vergleich zum praeoperativen Zustand. Verteilung der Anzahl splenektomierter Patienten nach der Diagnose.

	besser	schlechter	unverändert	keine Angaben
h.S.	5		1	3
c.n.s.h.A.	1			1
e.h.A.	1		2	
u.G.	4			
Gesamt	11	0	3	4

Der Patient (8) mit der hereditären Sphärozytose, dessen subjektives Befinden unverändert blieb, schien auch vorher bei Wohlbefinden gewesen zu sein.

Es ist schwierig, Aussagen über den Effekt der Splenektomie im Bezug auf die weitere Corticoidtherapie zu machen. In 8 Fällen war die Therapie schon vor der Operation abgebrochen worden. 4 Kinder standen nach der Milzexstirpation noch unter Steroidbehandlung. Davon konnten die Medikamente bei einer Patientin (19) schon wenige Tage später wegen Besserung des Blutbildes abgesetzt werden. In einem Fall (31) wurde eine mehrmonatige Remission mit geringeren Steroiddosen erreicht. Das Kind (33) mit dem Postsplenektomiesyndrom starb, ohne daß die Dosis hätte verringert werden können. Das 4. Kind (38) war bis zum Abschluß unserer Untersuchung noch immer in Behandlung. Die Corticoiddosis konnte nicht wesentlich beeinflußt werden. In diesem Fall war die Splenektomie erfolglos, obwohl vorherige Isotopenuntersuchungen eine vergrößerte Milz und einen Milz-Leber-Quotient von 3 ergaben.

2.4 Ergebnisse in den einzelnen Untergruppen der hämolytischen Anämien

2.4.1 Patienten mit hereditärer Sphärozytose

Die Patienten mit hereditärer Sphärozytose bilden mit 14 Fällen die größte Gruppe der hämolytischen Anämien dieser Untersuchungsreihe.

2.4.1.1 Anamnese und Verlauf

Das Manifestationsalter war ganz unterschiedlich. 5 Kinder zeigten schon kurz nach der Geburt und ein Kind im 3. Lebensmonat die ersten Symptome. 3 Patienten erkrankten zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr manifest und 5 waren noch älter. Bei 2 Kindern dieser letztgenannten 5 kann das genaue Alter nicht angegeben werden, da hier ein schleichender Beginn vorlag (vgl. Tabelle 8).

Zwar sind bei keinem der Kinder Entwicklungsstörungen beschrieben, jedoch wiesen 5 der Patienten Skelettveränderungen auf. Bei 3 Kindern war eine Spiculaebildung angedeutet vorhanden, ein Kind hatte einen gotischen Gaumen, und bei einem Kind lagen beide Veränderungen in ausgeprägter Form vor.

Der Schweregrad des Verlaufs war unterschiedlich. Zwei Kriterien sind geeignet, den Schweregrad zu beurteilen. Das ist einmal die Zahl der hämolytischen Schübe und zum anderen die Anzahl der notwendigen Bluttransfusionen.

Dabei ergibt sich, daß lediglich bei einem Patienten (12) nie Krisen auftraten. Er kam zur Abklärung der Diagnose, da seit einem Jahr "geröteter Urin", schnelle Ermüdbarkeit und oft eine leise Gelbfärbung der Skleren auffielen. Eine Anämie lag jedoch nicht vor. Bei 2 Fällen (18, 21) war nur einmal ein stärkeres Absinken des Hämoglobins zu beobachten. In einem Fall (1) wurde die Diagnose auf Grund einer konstanten leichten Anämie und häufiger Perioden ikterischer Schübe gestellt. Von den übrigen 10 Kindern hatten 4 hämolytische Krisen mit einer Häufigkeit von 2-5 und 6 mehr als 5 Schübe. Insgesamt traten nur bei 2 Fällen eine aplastische Krise auf.

Bei 11 Kindern wurden vor der Erstaufnahme erhöhte Temperaturen gemessen. In 5 Fällen läßt sich das Fieber durch Infekt erklären. Abgeschlagenheit, Leibschmerzen und Erbrechen waren in vielen Fällen die Ursache für die Aufnahme in die Klinik. Interessanterweise lagen 2 Schwestern zur gleichen Zeit wegen eines Schubes in der Klinik.

2.4.1.2 Klinik und Laborbefunde

Die Patienten dieser Reihe hatten überwiegend nur eine mäßige bis mittelschwere Anämie. Lediglich 3 Patienten wiesen bei der Erstaufnahme einen Hämoglobinwert unter 7 g% auf. Die Retikulozytenzahlen sind den Tabellen 7 und 8 zu entnehmen. Zu dem Krankheitsbild passen die Poikilozytose, Anisozytose und Polychromasie, die häufig erwähnt wurden. Eine ausgesprochene Sphärozytose wurde jedoch nur in 5 Fällen gefunden. Die verstärkte Erythropoese machte sich in 5 Fällen durch das Auftreten kernhaltiger roter Zellen bemerkbar.

Charakteristischerweise war die osmotische Resistenz fast immer erniedrigt. Ebenso bestätigte die in 10 Fällen angefertigte Price-Jones-Kurve die für die hereditäre Sphärozytose übliche Linksverschiebung des Gipfels (vgl. Tabelle 7 und 8).

Tab. 7 Anzahl der Fälle mit normalen, erhöhten und erniedrigten Werten der Retikulozyten (A), der osmotischen Resistenz (B) und des mittleren Erythrozytendurchmessers (C) bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose

	normal	erhöht	erniedrigt	keine Angabe
A	2	10		2
B	2		12	
C			10	4

11 Kinder zeigten einen Ikterus kurz vor oder bei der Erstaufnahme. 3 der erkrankten Säuglinge hatten einen Ikterus neonatorum, der in einem Fall eine Austauschtransfusion erforderlich machte. Die Serumbilirubinwerte stiegen bei 2 Kindern im Rahmen eines Schubes bis 33,9 bzw. 12,7 mg% an, wobei der hohe Wert im ersten Fall durch eine zusätzliche Leberschädigung bedingt war. Bei den übrigen lag der Bilirubingehalt immer unter 4 mg%. In den meisten Fällen pendelte er zwischen 1,0 und 2,0 mg%.

Der Urobilinogengehalt im Urin war in 6 Fällen erhöht und in 8 Fällen normal. Eine Hämoglobinurie konnte in keinem Fall festgestellt werden.

In 13 Fällen wurde bei der Erhebung des Erstbefundes eine Splenomegalie festgestellt. Bei 3 Kindern war die Milz um 1-3 cm vergrößert, während sie bei den übrigen um mehr als 4 cm vergrößert tastbar war.

Nur in einem Fall (7) konnte die Milz nicht palpiert werden. In späteren Untersuchungen war sie selten vergrößert und dann nicht mehr als 1-2 cm. Es gab auch bei den übrigen

Kindern Phasen, wo die Milz nicht oder kaum palpabel war.

Von den Patienten mit Hepatosplenomegalie hatten 7 eine Lebervergrößerung zwischen 1 und 3 cm, bei den restlichen 2 Patienten lag sie darüber.

Der Coombs-Test fiel in allen Fällen, wo er durchgeführt wurde, negativ aus.

Nur bei 3 Patienten wurde nach Wärmeagglutininen gesucht, auch hier mit negativem Ergebnis.

Der Kälteagglutinititer wurde in 4 Fällen bestimmt. Dabei fand sich bei 3 Patienten ein Titer zwischen 1:32 und 1:128.

In nur 2 Fällen wurde eine Enzymanalyse gemacht, von denen die eine normale und die andere erhöhte Werte brachte.

Von den 5 Knochenmarkspunktionen, die ausgeführt wurden, zeigten 4 einen vermehrten Anteil des erythropoetischen Markes. Bei einem Kind wurde mit einem Anteil von 24% keine gesteigerte erythropoetische Aktivität gefunden. Die übrigen Werte lagen zwischen 31 und 45%.

Interessante Auskünfte ergaben die Untersuchungen mit Isotopen, die bei 8 Patienten gemacht wurden. In allen Fällen wurde eine Splenomegalie diagnostiziert, auch bei der Patientin (7), bei der die Milz nicht tastbar war. Der Milz-Leber-Quotient lag stets über 4. Die Bestimmung der Erythrozytenüberlebenszeit brachte unterschiedliche Werte. Die Halbwertszeit lag zwischen 20 und 6 Tagen. Bei 3 Patienten lag die Zeit über 10, während sie bei den übrigen 5 Kindern zwischen 5 und 9 Tagen betrug (vgl. Tabelle 5 und 8).

2.4.1.3 Therapie

2.4.1.3.1 Bluttransfusionen

Bei 5 Patienten war die Anämie nie so ausgeprägt, daß Bluttransfusionen gegeben werden mußten. 5 Kinder erhielten 2-5 und 4 sehr viel mehr Transfusionen. In diesen Fällen kann die genaue Anzahl der Menge nicht mehr nachgerechnet werden, da auch außerhalb der Klinik behandelt wurde. Als Beispiel für die große Variabilität der Blutmenge, die übertragen wurde, seien hier nur die beiden Extremwerte genannt, die pro Kilogramm Körpergewicht beim ersten Aufenthalt transfundiert wurden; sie betrugen 10,3 und 53,3 ml.

Komplikationen traten nicht auf.

2.4.1.3.2 Corticosteroidtherapie

Insgesamt 6 Patienten wurden für kurze Zeit mit Corticoiden behandelt. In 2 Fällen geschah dies in auswärtigen Kliniken, so daß über den Erfolg nichts bekannt wurde. Die übrigen 4 Kinder erhielten bei hämolytischen Krisen eine mittlere Tagesdosis von 0,75 und 1,5 mg/kg Körpergewicht. Seit 1961 wurde diese Therapie nicht mehr durchgeführt. Bei allen Patienten stiegen die Hämoglobinwerte anfänglich an, sowohl mit als auch ohne zusätzliche Bluttransfusionen.

2.4.1.3.3 Splenektomie

Eine Splenektomie wurde in 9 Fällen durchgeführt. Bei den restlichen 5 Patienten war ein derartiger Eingriff bisher noch nicht notwendig.

Nur 2 der Patienten wurden zwischen dem ersten und dem sechsten Lebensjahr operiert, während alle anderen älter als sechs Jahre waren (vgl. Tabelle 8). Bis zum Zeitpunkt der Operation hatten 6 Kinder mehr als 5 Krisen und 3 Kinder zwischen 2 und 5 durchgemacht. Der Eingriff verlief ohne Komplikationen.

Während ein Drittel der Fälle keinen wesentlichen Anstieg der Thrombozytenzahl zeigte, wurden in 3 Fällen bis 700 000 und in 2 Fällen mehr als 700 000 Thrombozyten gezählt. Die höchste Zahl, die gefunden wurde, betrug 934 000. Bei einem Patienten (8) wurden die Thrombozytenzahlen nicht kontrolliert. Leider konnte nur bei 5 Kindern der Erfolg der Splenektomie nachgeprüft werden. 4 Patienten kamen nach der Entlassung nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen. Das kürzeste Intervall zwischen Operation und letzter Untersuchung betrug 6 Wochen, das längste 10,5 Jahre. In keinem dieser Fälle wurde ein Absinken des Hämoglobins unter 12 g% beobachtet und ebensowenig traten noch einmal ikterische Schübe auf. Bei der Entlassung lagen die Retikulozytenzahlen mit einer Ausnahme im Normbereich. Bei keinem der nachuntersuchten Patienten war ein Anstieg zu verzeichnen.

Die 5 Kinder, bei denen bisher auf eine Splenektomie verzichtet wurde, hatten eine permanente leichte Anämie zwischen 10 und 12 g% gemeinsam, die nur in 2 Fällen diese Werte manchmal unterschritt. Bluttransfusionen waren in keinem Fall erforderlich. Daß aber auch hier ein hämolytischer Prozeß ablief, beweisen die Retikulozytose mit Werten zwischen 40 und 170 o/oo, und häufigere subikterische, gelegentlich auch ikterische Perioden mit Leibschmerzen.

Komplikationen infolge des vermehrten Erythrozytenabbaus sind bisher bei keinem dieser Kinder aufgetreten, auch nicht bei den Patientinnen (1 und 3), deren Krankheit schon 8 bzw. 12 Jahre lang bekannt ist und die mittlerweile schon 16 bzw. 17 Jahre alt sind. Der Patient (12), der nur zur Klärung der Diagnose wegen des chronisch "geröteten"

Urins und der ikterischen Schübe in Beobachtung der Kinderklinik war, ist seit seiner Entlassung verschollen. Bei den anderen Patientinnen (18, 21) liegt eine klinische Manifestation der hereditären Sphärozytose seit 5 bzw. 3 Jahren vor. Bisher war der Verlauf aber sehr mild.

Tab. 8 Einzelangaben über Patienten mit hereditärer Sphärozytose

Nr.	fam. Belastung	Manifestationsalter	Splenomegalie	Erythrozyten			Retikulozyten o/oo	Verlauf
				Mill.	Durchmesser	Resistenz		
1	+	7 Jahre	+	3,3	6,0	↓	67	Anämie, ikter. Schübe
3	+	3 Jahre	+	3,1	5,0	↓	4 ^R	Anämie, ikter. Schübe
4	+	2 Jahre	+	2,2	5,2	↓	87	krisenhaft
6	+	Ikterus neonat.	++	1,9	∅	norm.	13	krisenhaft
7	+	6 Jahre	0	1,3	6,2	↓	62	Anämie, krisenhaft
8	-	Ikterus neonat.	+++	2,7	5,8	↓	129	krisenhaft
9	-	Ikterus neonat.	++	3,4	6,0	↓	64	krisenhaft
10	+	Ikterus neonat.	+	1,6	∅	norm.	7	krisenhaft 1 aplast. K.
11	+	3 Monate	+++	2,1	6,0	↓	80	krisenhaft
12	-	9 Monate	++	4,2	∅	↓	∅	Hb-Urie, ikter. Schübe
16	+	6 Jahre	+	3,1	6,5	↓	30	krisenhaft
17	-	Anämie seit Geb.	+++	2,9	5,7	↓	87	Anämie krisenhaft
18	+	7 Jahre	+++	2,8	7,2	↓	117	leichte Anämie u. K.
21	+	3 Jahre	+	4,1	∅	↓	167	leichte Anämie u. K.

K. = Krise

Forts. Tab. 8

Nr.	Behandlung	Splenektomie		postoperativ			Kontrolluntersuchung		
		Alter	Krisen	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Thrombozyten	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Thrombozyten
1	Ø						3,1	35	207 000
3	Predn.						3,5	77	229 000
4	Predn. Transf.	12 J.	viele	4,1	7	590 000	4,3	12	330 000
6	Transf. Predn.	11 J.	viele	4,7	10	934 000			
7	Transf.	7 J.	2	3,9	Ø	730 000	4,2	10	495 000
8	Transf.	1,2 J.	8	4,4	11	Ø			
9	Transf. Predn.	5,8 J.	viele	4,6	10	253 000	4,2	3	400 000
10	Transf. Predn.	8 J.	5	4,3	Ø	393 000			
11	Transf. Predn.	9 J.	viele	3,9	70	379 000	4,3		
12	Ø								
16	Transf.	10 J.	3	4,2	1	274 000			
17	Transf.	10 J.	viele	4,8	6	528 000			
18	Ø								
21	Ø								

2.4.2 Patienten mit congenitaler nichtsphärozytärer hämolytischer Anämie

Zu dieser Untergruppe der hämolytischen Anämien gehören 5 Fälle. Auf Grund der Enzymanalyse handelt es sich bei 3 der Patienten um je eine c.n.s.h.A. mit Mangel an Glutathionreduktase, Pyruvatkinase und Glukose-6-Phosphatdehydrogenase. Bei einem Patienten (35) lag bei der ersten Enzymbestimmung die Phosphoglyceromutase unter dem Normbereich. Dieser Befund konnte bei einer späteren Untersuchung nicht bestätigt werden. Die 5. Patientin (5) hatte zwar eine hämolytische Anämie, ein Enzymdefekt konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Da bei ihrer Mutter eine klinisch manifeste c.n.s.h.A. durch

Pyruvatkinasemangel vorlag, wurde angenommen, daß auch bei dieser Patientin eine Enzymopenie als Ursache in Frage käme.

Leider war die Beobachtungszeit nicht sehr lange. Sie betrug in 3 Fällen nur wenige Monate, in einem Fall ein Jahr und in einem anderen 6 Jahre. Allerdings liegen in 2 Fällen Berichte auswärtiger Kliniken vor, die zum Teil sehr ausführlich sind.

2.4.2.1 Anamnese und Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung ist bei den einzelnen Patienten so unterschiedlich, daß sich kaum Parallelen ziehen lassen. 3 der Patienten hatten bis zur letzten Untersuchung nur eine hämolytische Krise. Im Gegensatz dazu kamen Krisen bei den beiden anderen Kindern sehr häufig vor. Beide Kinder (23, 24) mußten sich mehrere Male im Jahr in stationäre Behandlung begeben. Eine aplastische Krise trat nur einmal auf.

Skelettveränderungen im Sinne einer erythroplastischen Hyperplasie kam nur bei einer Patientin (23) in ausgeprägter Form vor. Sie hatte einen gotischen Gaumen und röntgenologisch eine Spiculaebildung der Schädelkalotte. Die Patientin war auch geistig behindert. In den anderen Fällen waren Entwicklungsstörungen nicht zu beobachten.

2.4.2.2 Klinik und Laborbefunde

Im Gegensatz zu den Fällen mit hereditärer Sphärozytose war ein Zusammenhang zwischen Fieber und einem hämolytischen Schub nur zweimal gegeben, einmal mit und einmal ohne Infekt.

Die Anämie war ausgeprägt. Der Hämoglobinwert lag bei der ersten Untersuchung zwischen 4,8 und 9,7 g%. Die Retikulozytenwerte können Tabelle 9 entnommen werden. Das Differentialblutbild zeigte ein buntes Bild mit Poikilozytose, Anisozytose, Polychromasie und Erythroblasten. Sogar Kugelzellen traten auf. Bei einer Patientin (23), bei der vor 9 Jahren die Milz exstirpiert worden war, fanden sich zahlreiche Howell-Jolly-Körperchen.

Die osmotische Resistenz und der mittlere Erythrozytendurchmesser sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tab. 9 Anzahl der Fälle mit normalen, erhöhten und erniedrigten Werten der Retikulozyten (A), der osmotischen Resistenz (B) und des mittleren Erythrozytendurchmessers (C) bei der Gruppe der c.n.s.h.A.

	normal	erhöht	erniedrigt	keine Angaben
A	2	2		1
B	4		1	
C	1	1	3	

In allen Fällen war der Serumbilirubinspiegel erhöht. Urobilinogen war zweimal vermehrt im Urin zu finden, während eine Hämoglobinurie nur einmal schwach vorhanden war. Nicht in allen Fällen war eine Milzvergrößerung zu konstatieren, immer bestand jedoch eine Lebervergrößerung. Die serologischen Untersuchungen fielen alle negativ aus. Der Coombs-Test wurde bei allen Patienten gemacht, während nach Autoantikörpern nur in 3 Fällen gesucht wurde. Das Ergebnis der Enzymanalysen ist auf Seite 34 beschrieben (vgl. Tabelle 10).

Bei 2 Kindern wurde eine Knochenmarkspunktion durchgeführt. Der erythropoetische Markanteil betrug 46 bzw. 50%. Auch in dieser Gruppe gehörte die Isotopenuntersuchung nicht zum Routineprogramm. Der Milz-Leber-Quotient, der bei 2 Patienten bestimmt wurde, betrug in einem Fall 1,3 und in dem anderen 4.

Das einzige Milzszintigramm, das angefertigt wurde, zeigte eine etwas vergrößerte Milz. Sehr differente Werte ergaben sich bei der Messung der Erythrozytenüberlebenszeit. Während die Bestimmung in einem Fall eine erhebliche Destruktionsrate zutage brachte, war die Überlebenszeit in den beiden anderen Fällen mäßig verkürzt bzw. normal (vgl. Tabelle 10).

2.4.2.3 Therapie

2.4.2.3.1 Bluttransfusionen

Die Menge des transfundierten Blutes lag in dieser Gruppe vergleichsweise viel höher als in der Gruppe der hereditären Sphärozytose. Das geringste transfundierte Volumen beim ersten Aufenthalt betrug 33,3 ml/kg Körpergewicht und das höchste 209 ml/kg Körpergewicht.

Mit Ausnahme eines Falles, wo die Transfusion zwar indiziert war, aber aus religiösen

Gründen von den Eltern untersagt worden war, erhielten alle Patienten Blut. In einem Fall wurden über 40 Transfusionen gegeben. In diesem Fall traten nur einmal Komplikationen in Form fieberhafter Temperaturen auf.

2.4.2.3.2 Corticosteroidtherapie

In 2 Fällen wurde ein Therapieversuch mit Steroiden unternommen. In einem Fall (35) wurde Prednison bzw. Prednisolon eine Woche lang verabreicht, gleichzeitig wurde zweimal ein Blutaustausch vorgenommen.

Nachdem der Hämoglobingehalt auf Grund des Austausches normale Werte angenommen hatte, setzte die Anämie trotz der Corticoide wieder ein, worauf diese Therapie fallengelassen wurde. Bei dem Patienten mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel (25) war ein Erfolg durch diese Therapie zu verbuchen. Das rote Blutbild besserte sich, und die Remission dauerte auch beim Ausschleichen des Prednisons an.

2.4.2.3.3 Splenektomie

Die beiden Patienten mit dem chronischen Verlauf der hämolytischen Anämie (23, 24) wurden in auswärtigen Kliniken splenektomiert. In einem Fall (23) lag die Operation bereits Jahre zurück, als die Patientin erstmals zur Behandlung in die Kinderklinik kam. In dem anderen Fall (24) wurde sie erst nach der Behandlung in der Kinderklinik Mainz durchgeführt. Im letzteren Fall war auf Grund der Isotopenuntersuchungen, die eine eindeutige Milzbeteiligung ausschlossen, eine Operation von der Universitätsklinik abgelehnt worden.

Über den postoperativen Verlauf liegen keine genauen Angaben vor. Im ersten Fall war für 6 Jahre ein mehr oder weniger tolerabler Zustand mit einer Reduktion der Zahl der Transfusionen erzielt worden. Dann setzte der hämolytische Prozeß mit unverminderter Heftigkeit wieder ein.

In dem anderen Fall liegt die Operation 3 Jahre zurück. Während dieser Zeit war unseres Wissens nur eine Transfusion notwendig, obwohl noch eine mäßige Anämie persistierte. Der Hämoglobinwert lag immer um 9,6 g%, und die Retikulozytose war mit 300-400 o/oo sehr erheblich.

Bei den anderen 3 Kindern war bisher keine Indikation zur Milzexstirpation gegeben, da lediglich eine hämolytische Krise auftrat.

Tab. 10 Einzelangaben über Patienten mit congenitaler nichtsphärozytärer hämolytischer Anämie

Abkürzungen:

M/L : Milz-Leber-Quotient

T/2 : Erythrozytenüberlebenszeit (Halbwertszeit in Tagen)

PK : Pyruvatkinase

GR : Glutathionreduktase

G-6-PD : Glukose-6-Phosphatdehydrogenase

PG : Phosphoglyceromutase

Transf. : Transfusionen

Prednis. : Prednisolon

Nr.	fam. Belastung	Enzymdefekt	Manifestationsalter	Splenomegalie	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Isotopen-Unters.	Verlauf
5	+	PK?	7 Jahre	+	1,6	2	M/L:2-4 T/2:27	Anämie 1 Krise
23	-	GR	3 Wochen	Ø	2,6	95	T/2:3,5	krisenhaft
24	-	PK	Ikterus neonat.	+++	2,5	30	M/L:1,3 T/2:13	Anämie krisenhaft
25	-	G-6-PD	4 Wochen	Ø	1,4	Ø	Ø	1 Krise
35	+ ?	PG	Ikterus neonat.	+	2,9	9	Ø	1 Krise

Nr.	Behandlung	Splenektomie		postoperativ			Kontrolluntersuchung			
		Alter	Krisen	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Throm.	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Throm.	Erfolg
5	Transf.						4,4	67	Ø	
23	Transf.	3 J.	viele	Ø	Ø	Ø				partiell
24	Transf.	4 J.	viele	Ø	Ø	Ø	2,8	300	500 000	partiell
25	Prednis.									
35	Transf. Prednis.						4,1	8	213 000	

2.4.3 Patienten mit erworbener hämolytischer Anämie

11 der Patienten sind in der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien einzuordnen und bilden somit die zweitgrößte Gruppe. Im Gegensatz zur hereditären Sphärozytose handelt es sich hierbei jedoch nicht um ein homogenes Krankheitsbild.

2.4.3.1 Anamnese und Verlauf

Die relativ lange Beobachtungszeit, die in 9 Fällen über einem Jahr und nur in 2 Fällen unter 2 Monaten lag, und die Tatsache, daß alle Kinder nur in der Kinderklinik Mainz wegen dieser Erkrankung behandelt wurden, erlauben relativ genaue Aussagen über den Verlauf.

Mit Ausnahme von 2 Fällen lag die Erstmanifestation in den ersten 4 Lebensjahren (vgl. Tabelle 12).

In einem Fall (33) lagen angedeutete Skelettveränderungen im Sinne von Spiculaebildung vor, sonstige Entwicklungsstörungen wurden in keinem Fall erwähnt.

Vom Verlauf her kann man zwei Gruppen unterscheiden. Die erste Gruppe mit 8 Patienten zeigte eine einmalige akute Krise mit späterer vollständiger Remission. Im Gegensatz dazu lag bei der zweiten Gruppe mit 3 Kindern (31, 33, 38) nach dem ersten Schub eine permanente Anämie mit Exazerbationen vor. Es handelte sich hierbei um die chronische Form der erworbenen hämolytischen Anämien.

Während bei der akuten Form die Schubdauer mit einer Ausnahme 3-8 Tage betrug, erstreckte sich die hämolytische Krise bei den Kindern mit der chronischen Form über Monate. Bei 2 dieser Patienten (31, 33) konnte der Verlauf schließlich nicht mehr aufgehalten werden. Sie kamen *ed exitum*.

2.4.3.2 Klinik und Laborbefunde

In 8 Fällen ging der hämolytischen Krise ein fieberhafter Infekt voraus, während 3 Kinder ohne Fieber erkrankten.

Die Anämie in den Schüben war im allgemeinen sehr ausgeprägt. Nicht selten lag der Hämoglobinwert unter 5 g%. Das Verhalten der Retikulozytenzahlen, der osmotischen Resistenz und des mittleren Erythrozyten-Durchmessers kann Tabelle 11 entnommen werden (vgl. Tabelle 12). Das Differentialblutbild spiegelt die überstürzte kompensatorische Erythrozytenneubildung durch Anisozytose und Polychromasie wider.

In 5 Fällen wurde jedoch kein Ausstrichpräparat angefertigt.

Tab. 11 Anzahl der Fälle mit normalen, erhöhten und erniedrigten Werten der Retikulozyten (A), der osmotischen Resistenz (B) und des mittleren Erythrozytendurchmessers (C) bei der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien.

	normal	erhöht	erniedrigt	keine Angabe
A	2	7		2
B	8		1	2
C	1		1	9

Der Bilirubingehalt im Blut zeigte in 8 Fällen erhöhte Werte. Bei 2 der chronischen Fälle lag eine Hyperbilirubinämie von 4-10 mg% vor, während sie in den übrigen Fällen nicht so stark war. Bei 6 Patienten fand sich vermehrt Urobilinogen im Urin. Eine Hämoglobinurie trat ebenfalls in 6 Fällen auf.

Im Gegensatz zur Gruppe mit hereditärer Sphärozytose lag mit 2 Ausnahmen keine Splenomegalie vor (s. Tabelle 12), während umgekehrt die Leber in 9 Fällen vergrößert war.

Entsprechend der starken Anämie ergab die Knochenmarkspunktion in den 4 Fällen, wo sie durchgeführt wurde, eine erheblich verstärkte erythropoetische Aktivität. Die starke Anämie wird erklärt durch die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit, die in 4 Fällen bestimmt wurde. Die höchste Halbwertszeit betrug 7 Tage und die niedrigste 1,5 Tage (vgl. Tabelle 12).

Lediglich bei einem Patienten lag eine Angabe über den Milz-Leber-Quotient vor, der mit dem Wert 3 auf eine Beteiligung der Milz bei der Erythrozytendestruktion hinweist, obwohl die ebenfalls vorgenommene Milzgewichtsbestimmung keine Vergrößerung der Milz erkennen ließ.

Leider werden in vielen Fällen differentialdiagnostisch wichtige Untersuchungen vermißt. Zwar wurde in allen Fällen ein Coombs-Test gemacht und Kälteagglutinine untersucht, aber über Wärmeagglutinine fehlen in 9 Fällen Angaben. Der Donath-Landsteiner-Test zum Ausschluß von Kältehämolysinen wurde nie gemacht.

Der Coombs-Test war mit Ausnahme von 3 Patienten positiv (s. Tabelle 12). Jedoch war nur in 2 Fällen ein Titer angegeben. Dabei zeigte der direkte Coombs-Test einen Titer von 1:128 und der indirekte einen Titer von 1:2. In dem anderen Fall betrug der Titer im indirekten Coombs-Test 1:64. Es wurden Anti-D-, Anti-E- und Anti-B-Antikörper diagnostiziert. Bei 5 Patienten fiel die Bestimmung der Kälteagglutinine nega-

tiv aus. Bei 4 Kindern überschritt der Titer die Grenze von 1:128 nicht. Lediglich 2 Patienten wiesen Titerwerte von 1:256 auf. Wärmeagglutinine wurden in einem Fall gefunden, während sie in dem anderen Fall nicht nachweisbar waren. Die Enzymanalyse brachte in den beiden Fällen, in denen sie vorgenommen wurde, keine pathologischen Werte.

2.4.3.3 Therapie

2.4.3.3.1 Bluttransfusionen

Die Anämie zwang in 9 Fällen zu Bluttransfusionen. Bei 2 Patienten mit akuter Hämolyse waren sie nicht erforderlich. Die Zahl der Transfusionen lag mit einer Ausnahme, wo 32 Transfusionen gegeben wurden, zwischen 2 und 5. Die Gesamtblutmenge betrug zwischen 23,4 und 176,7 ml/kg Körpergewicht. Die Anzahl der Transfusionen war bei den Kindern mit chronischer hämolytischer Anämie von Aufenthalt zu Aufenthalt verschieden. Bei einer Patientin (38) kam es zu einem Transfusionszwischenfall, da Antikörper gegen das Antigen E vorlagen. Trotz ständiger Agglutination bei den Kreuzproben zeigte ein anderer Patient (28) keine Reaktion auf die Transfusion von insgesamt 450 ml. Bei den übrigen Patienten scheinen keine Komplikationen eingetreten zu sein.

2.4.3.3.2 Corticosteroidtherapie und Therapie mit Immunsuppressiva

In 9 Fällen wurde eine Corticoidbehandlung durchgeführt, während sie in 2 Fällen wegen des geringen Ausmaßes der Hämolyse nicht indiziert war.

Bei einer Dauer von unter 30 Tagen und einer täglichen Dosis zwischen 0,33 und 3 mg/kg Körpergewicht kann die Therapie in den 6 akuten Fällen als erfolgreich bezeichnet werden. Bei den 3 Patienten mit der chronischen Anämie wurde über Monate mit nur kurzen Unterbrechungen eine Steroidtherapie durchgeführt, ohne daß es zu einer wesentlichen Veränderung des Verlaufs gekommen wäre. 2 der Patienten bekamen nur Prednison, während die 3. Patientin (38) außerdem noch 25 mg Azathioprin pro Tag erhielt.

Neben Prednison wurde gelegentlich auch Prednisolon verwendet.

Während sich bei den Kindern mit der akuten Verlaufsform wegen der kurzen Anwendungszeit keine Nebenwirkungen der Therapie bemerkbar machten, bekamen 2 Kinder mit der chronischen Anämie ein cushingoides Aussehen und das dritte wegen gleichzeitiger Gabe von Anabolika eine tiefe Stimme.

Tab. 12 Einzelangaben über Patienten mit erworbener hämolytischer Anämie

Abkürzungen:

M/L : Milz-Leber-Quotient

T/2 : Erythrozytenüberlebenszeit (Halbwertszeit in Tagen)

Transf. : Transfusionen

Pred. : Prednison

Nr.	Manifestationsalter	Splenomegalie	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Coombs-Test	Isotopenunters.	Verlauf	Behandlung
22	2 Jahre	0	1,8	35	-	∅	1 Krise	∅
26	8 Monate	0	3,4	∅	-	∅	1 Krise	∅
27	2 Jahre	0	2,3	105	-	∅	1 Krise	Transf. Pred.
28	8 Monate	0	1,1	36	+++	∅	1 Krise	Transf. Pred.
29	7 Jahre	0	2,6	56	(+)	∅	1 Krise	Transf. Pred.
30	6 Jahre	0	1,7	126	(+)	∅	1 Krise	Transf. Pred.
31	2 Jahre	0	0,7	124	+	T/2:7,0	krisenhaft	Transf. Pred.
33	1 Jahr	+	4,0	∅	+	T/2:6,5	krisenhaft	Transf. Pred.
34	6 Monate	+++	1,2	460	+	T/2:1,5	1 Krise	Transf. Pred.
36	4 Jahre	0	1,1	4	+	∅	1 Krise	Transf. Pred.
38	9 Monate	0	0,4	9	+	M/L:3 T/2:2,0	krisenhaft	Transf. Pred., Azathioprin

Forts. Tab. 12

Nr.	Splenektomie		postoperativ				Kontrolluntersuchung		
	Alter	Krisen	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Throm. (1000)	Coombs- Test	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Erfolg
22									
26									
27							4,5	6	
28							4,2	7	
29							4,0	16	
30							4,5	6	
31	3 J.	1	2,5	40	607	-			partiell, dann †
33	2 J.	3	3,1	60	932	+			†
34							4,3	8	
36							3,7	9	
38	2 J	2	2,5	72	796	+	3,4	13	partiell

2.4.3.3.3 Splenektomie

Die Splenektomie wurde in allen 3 chronischen Fällen durchgeführt, nachdem der Erfolg der Steroidtherapie ausblieb. Während ein Kind (31) gleich beim ersten Aufenthalt splenektomiert wurde, da der Hämoglobingehalt trotz intensiver Therapie mit Bluttransfusionen und Steroiden immer wieder absackte, entschloß man sich bei dem zweiten Patienten (33) erst zu diesem Eingriff, als der 3. Schub erfolgte. Die letzte Patientin (38) wurde operiert, weil der 2. Schub keine Tendenz zur Besserung zeigte.

Im ersten Fall (31) hatte die Splenektomie eine mehrmonatige Remission zur Folge, in der geringe Dosen Prednison in der Lage waren, das Blutbild konstant zu halten, allerdings bei einer Anämie von 10 g% Hämoglobin. Der zweite Patient (33) zeigte zwar einen Anstieg des Hämoglobins, nachdem kurz nach der Operation noch einmal eine Krise aufgetreten war, kam jedoch später durch das Postsplenektomiesyndrom ad extum (s. S. 26). Die dritte Patientin (38) zeigte zunächst keine positive Reaktion auf die Milzexstirpation. Erst nach einigen Wochen kam die Hämolyse zum Stillstand. Eine Steroidtherapie war aber weiterhin notwendig. Das präoperativ angesetzte Azathioprin konnte nach einigen Wochen abgesetzt werden.

2.4.4 Hämolytisch-urämisches Syndrom

Unter allen Patienten mit hämolytischer Anämie lag nur bei einem Patienten (32) vermutlich ein hämolytisch-urämisches Syndrom vor. Allerdings war dieses in unserem Fall mit einer Sepsis kombiniert.

Dieser Patient kam im Alter von 8 Jahren zur Behandlung in die Kinderklinik. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Entwicklung unauffällig.

Der Manifestation des Krankheitsbildes gingen Leibschmerzen voraus. Vermutlich lag ein Virusinfekt vor. 2 Tage vor Aufnahme in die Klinik war ein dunkler Urin aufgefallen, am nächsten Tag kamen Erbrechen und Gelbsucht hinzu.

Bei der Aufnahme lag ein Ikterus vor. Die Laborwerte zeigten eine Anämie mit einem Hämoglobingehalt von 8,3 g% bei 2,5 Millionen Erythrozyten. Das Serumbilirubin lag bei 5,3 mg%. Es kam zu einer kurzfristigen Bilirubinurie. Die osmotische Resistenz war zunächst normal und später erniedrigt. Eine Albuminurie, die während des ganzen Verlaufs anhielt, war das erste Anzeichen für eine Nierenbeteiligung. Der Coombs-Test war charakteristischerweise negativ. In den nächsten Tagen verschlechterte sich die Anämie auf Grund der Bluttransfusionen nicht weiter; die Hyperbilirubinämie blieb konstant. Dagegen verstärkte sich die Retikulozytose bis 270 o/oo. Ab dem 4. Tag setzte eine Prednisonbehandlung mit einer täglichen Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht ein.

Im weiteren Verlauf sanken die Thrombozytenzahlen, um am 19. Tag mit 1300 Zellen einen excessiven Abfall zu erreichen. Parallel dazu traten leichte Hautblutungen auf. Auch eine Lymphozytopenie mit Mangel an Antikörpern war zu konstatieren.

Vorübergehend besserten sich die Anämie und die Hyperbilirubinämie, zum Teil wohl bedingt durch 7 Bluttransfusionen mit je 250 ml. Die Thrombozytenzahlen stiegen auf 66000 an und die Retikulozytenzahlen sanken. Gleichzeitig verstärkten sich jedoch die Albuminurie und Hämoglobinurie.

Am 28. Tag traten tonisch-klonische Krämpfe von 3 Stunden Dauer und eine vorübergehende Facialisparese auf. Außerdem wurden ein Ascites und Ödeme festgestellt.

Am 31. Tag verstärkten sich die Blutungen wieder und eine Bewußtlosigkeit trat ein. Es kam zum Tod infolge von Herz-Kreislaufversagen. Die Obduktion ergab eine schwere Sepsis mit zahlreichen bakteriellen Mikroembolien in Herz, Gehirn, Nieren und Lungen. Die Nierentubulusepithelien zeigten eine schwere toxische Verfettung und ebenso die Glomerula. In den Tubuli wurden fetthaltige Zylinder gefunden.

Die für das Syndrom typische Nierenrindennekrosen sind im Sektionsbefund allerdings nicht erwähnt.

2.4.5 Patienten mit hämolytischer Anämie unklarer Genese

7 Patienten dieser Untersuchungsreihe hatten zwar eine hämolytische Anämie, doch wurde deren Ursache nicht völlig geklärt.

2.4.5.1 Anamnese und Verlauf

Das Manifestationsalter war ganz unterschiedlich und ist in Tabelle 13 aufgeführt. Ausgesprochene Entwicklungsstörungen traten nicht auf. 2 Säuglinge zeigten anfangs Gedeihstörungen, jedoch waren sie nicht ernsterer Natur, sondern verschwanden

nach einiger Zeit wieder. Während 6 Kinder keinerlei Skelettveränderungen im Sinne einer erythroblastischen Hyperplasie aufwiesen, zeigte eine Patientin (14), nach jahrelangem Bestehen der Krankheit, Ansätze eines Bürstenschädels.

2 Kinder machten nur eine Krise durch. 4 Kinder hatten 2-3 Krisen und ein Patient (15) hatte mindestens 7 Krisen.

Fieber vor einem hämolytischen Schub kam nur bei einem Patient vor. Die Ursache dafür war eine Angina. Ein katarrhalischer Infekt ohne erhöhte Temperaturen ging auch in einem anderen Fall der Krankheitsmanifestation voraus.

2.4.5.2 Klinik und Laborbefunde

Im allgemeinen war die Anämie nicht so ausgeprägt wie in der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien. Der niedrigste Wert der Erstbefunde betrug 4,4 g%, der höchste lag bei 14,3 g%. Die Retikulozytenzahlen lagen in einem Fall im Normbereich (vgl. Tabelle 13). Das Differentialblutbild zeigte das übliche Bild einer verstärkten Regeneration mit Poikilozytose, Anisozytose und Polychromasie. In einem Fall traten Erythroblasten und in 2 Fällen Innenkörper auf. Dabei handelt es sich in einem Fall um Howell-Jolly-Körperchen nach Splenektomie. Die Werte für die osmotische Resistenz und den mittleren Erythrozytendurchmesser sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Nur eine Patientin (13) hatte weder vor noch bei der Erstaufnahme Zeichen einer Gelbsucht. Bei allen anderen Kindern ging der Schub mit Ikterus einher. Der Serumbilirubinspiegel lag meist etwas höher als in den übrigen Gruppen. Der Höchstwert lag bei 5,9 mg%.

Nur in einem Fall war der Urobilinogengehalt im Urin vermehrt vorhanden. Eine Hämoglobinurie wurde bei keinem Patienten während des Krankheitsverlaufes gefunden.

In 2 Fällen wurden allerdings keine Angaben darüber gemacht.

Die Milz war in allen Fällen vergrößert tastbar. Dagegen lag eine Hepatomegalie nur in 5 Fällen vor.

Interessanterweise war der Coombs-Test bei allen Patienten negativ. Während in 4 Fällen Kälteagglutinititer bis maximal 1:64 gefunden wurden, verlief diese Untersuchung in 2 Fällen negativ. In einem Fall fanden sich keine Angaben.

Leider wurden Wärmeagglutinine nur in einem Fall (19) serologisch bestimmt, wobei keine Antikörper gefunden wurden. Eine Enzymanalyse wurde bei 4 Patienten

durchgeführt. Während in einem Fall (20) alle Enzyme erhöhte Aktivitäten zeigten, lagen in 2 Fällen (19, 37) die entsprechenden Werte im Normbereich. Bei einer Patientin (14) wurde nur die Aktivität der G-6-PD gemessen. Auch hier wurde eine normale Aktivität gefunden.

Die Knochenmarkspunktion, die viermal vorgenommen wurde, ergab einen vermehrten erythropoetischen Markanteil zwischen 33 und 75 %.

Bei 4 Patienten wurden Isotopenuntersuchungen durchgeführt. Das Ergebnis ist in Tabelle 13 aufgeführt. Bei den 3 Patienten, bei denen das Milzgewicht geschätzt wurde, war die Milz vergrößert.

2.4.5.3 Therapie

2.4.5.3.1 Bluttransfusionen

Mit Ausnahme einer Patientin (14) bekamen alle Bluttransfusionen. Bei 4 Kindern lag die Häufigkeit zwischen 2 und 5 Transfusionen und bei 2 darüber. Das geringste übertragene Gesamtblutvolumen betrug 22,1 ml/kg, das höchste 74,0 ml/kg Körpergewicht.

Reaktionen traten bei einer Patientin (2) in Form eines Kreislaufkollapses bei Autoagglutination auf. Da nach der Transfusion Kälteagglutinine gefunden wurden, transfundierte man später warmes Blut. Bei derselben Patientin kam es einige Monate später anlässlich einer Transfusion erneut zu Reaktionen, diesmal in Form von Fieber. Danach wurde Blut ohne Antigen E gut vertragen.

2.4.5.3.2 Corticoidtherapie

Bei allen Patienten wurde ein Therapieversuch mit Corticoiden unternommen. Ein partieller Erfolg trat bei 5 Patienten ein, während 2 Fälle als erfolglos anzusehen waren.

Zwar gelang es mit Hilfe von Steroiden (in 3 Fällen mit zusätzlichen Bluttransfusionen), die Anämie zu bessern, doch konnte die Remission nach dem Absetzen der Medikamente nicht gehalten werden. Bei den beiden Patienten, bei denen die Corticoide keinen günstigen Effekt zeigten, ereignete sich während der Therapie in einem Fall eine aplastische Krise, in dem anderen trat keinerlei Besserung ein.

Bei 5 Patienten wurde die Behandlungsdauer nach spätestens 2 Monaten abgebrochen, dagegen wurde in 2 Fällen (15, 37) eine Dauertherapie durchgeführt.

Bei einem dieser Kinder handelte es sich um einen 3-jährigen Knaben, der fast seit seiner Geburt Prednison erhielt. Da er nach der Entlassung nicht mehr zur Kontrolluntersuchung erschien, ist unbekannt, wie lange diese Therapie fortgesetzt wurde. Bei dem anderen

handelte es sich um ein Kleinkind, das 10 Monate lang bis zum Abschluß unserer Untersuchungen Steroide erhielt. Die Dosis lag zwischen 1 und 4 mg/kg Körpergewicht.

Nebenwirkungen traten in den beiden Fällen mit Dauertherapie in Form eines Cushingsyndroms auf.

2.4.5.3.3 Splenektomie

In 4 Fällen wurde eine Splenektomie durchgeführt. Während bei 3 Patienten ein voller Erfolg eintrat, war in einem Fall (14) nur eine partielle Remission zu erzielen. Die postoperative Beobachtungszeit betrug in allen Fällen mehr als 1,5 Jahre.

Stets stieg der Hämoglobingehalt unmittelbar postoperativ steil an, während gleichzeitig die Retikulozytenzahlen und der Serumbilirubingehalt sanken.

Hämolytische Schübe traten nach der Operation nicht mehr auf. Der Hämoglobinwert sank nie unter 12 g%, und die Retikulozyten lagen stets im Normbereich. Dementsprechend bestand auch keine Notwendigkeit mehr zu Bluttransfusionen.

Bei einer Patientin (19) wurde noch einige Tage nach dem Eingriff Prednison verabreicht. Danach konnte es wegen der Normalisierung des Blutbildes abgesetzt werden. In allen anderen Fällen wurde nach der Milzexstirpation keine Steroidtherapie mehr vorgenommen.

Bei dem Fall (14) mit dem partiellen Operationserfolg handelte es sich um eine Patientin, die während der Beobachtungszeit nie eine ausgesprochene Anämie hatte, und bei der nach der Operation eine Normalisierung des roten Blutbildes eintrat. Aber auch postoperativ blieb eine Hyperbilirubinämie bestehen und der Eisenspiegel war ständig erhöht. Nach der Milzexstirpation war die Erythrozytenüberlebenszeit von 16 auf 27 Tage gestiegen.

In 3 Fällen stiegen postoperativ die Thrombozytenzahlen an, überschritten jedoch nie den Wert von $700\,000/\text{mm}^3$. Während die Thrombozytose in 2 Fällen nur einige Tage anhielt, war sie im dritten Fall bis zur letzten Untersuchung (d.h. über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren) erhöht; Komplikationen traten nicht auf.

Von den 3 Patienten, die nicht operiert wurden, ist, wie oben berichtet, einer nicht mehr in Behandlung der Kinderklinik. Eine Patientin (37) steht noch unter Dauertherapie mit Prednison. Bei ihr soll über die Indikation zur Splenektomie entschieden werden, wenn sie das Alter von 2 Jahren erreicht hat.

Bei der dritten Patientin (13) traten seit der Behandlung 1962 keine hämolytischen Schübe mehr auf.

Tab. 13 Einzelangaben über Patienten mit hämolytischer Anämie unklarer Genese

Abkürzungen:

M/L : Milz-Leber-Quotient

T/2 : Erythrozytenüberlebenszeit (Halbwertszeit in Tagen)

Transf. : Transfusionen

Pred. : Prednison

Nr.	fam. Belastung	Manifestationsalter	Splenomegalie	Erythrozyten			Retikulozyten o/oo	Isotopenunters.
				Mill.	Durchmesser μ	Resistenz		
2	-	2 Jahre	+	1,3	6,4	↓	274	Ø
13	-	10 Monate	+++	2,5	5,5	norm.	28	Ø
14	(+)	9 Jahre	+	4,3	7,5	norm.	18	M/L:4 T/2:12
15	-	Ikterus neonat.	++	3,6	4,5	↓	35	Ø
19	-	5 Jahre	+	3,1	7,2	↓	189	M/L:3,5 T/2:7
20	-	5 Jahre	+	3,8	5,5	↓	91	M/L:4,5 T/2:10
37	(+)	4 Monate	+++	1,9	7,2	↓	49	M/L:2,5 T/2:11

Nr.	Verlauf	Behandlung	Splenektomie		postoperativ			Kontrolluntersuch.		
			Alter	Krisen	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Thromb. (1000)	Ery. Mill.	Reti. o/oo	Thromb.
2	krisenhaft	Transf. Pred.	2 J.	3	4,6	Ø	Ø	4,1	6	212
13	1 Krise	Transf. Pred.						4,0	4	117
14	krisenhaft	Pred.	16 J.	3	4,8	16	303	5,0	5	351
15	Anämie	Transf. Pred.								
19	laplast-Krise	Transf. Pred.	5 J.	2	4,2	12	572	4,7	Ø	628
20	1 Krise	Transf. Pred.	5 J.	1	4,9	3	535	4,7	5	440
37	krisenhaft	Transf. Pred.								

3. DISKUSSION

3.1 Übersicht

In dieser Arbeit wird der Krankheitsverlauf von 38 Patienten mit hämolytischer Anämie besonders unter therapeutischen Gesichtspunkten dargestellt.

Die Geschlechtsverteilung (18 männliche und 20 weibliche Patienten) zeigt keine eindeutige Geschlechtsbevorzugung. Jedoch treten bei der Einteilung in die Untergruppen der hämolytischen Anämie zum Teil andere Relationen zutage.

In der Gruppe der hereditären Sphärozytose überwiegen die weiblichen Patienten mit 9 Fällen bei nur 5 männlichen Patienten. Im Gegensatz dazu konnte Tönz (57) keine Geschlechtsbevorzugung beobachten. Da es sich um ein autosomal vererbtes Leiden handelt, ist eine Mädchenwendigkeit auch recht unwahrscheinlich. Es dürfte sich daher bei uns um ein Zufallereignis (kleine Zahl) handeln.

Von einer congenitalen nichtsphärozytären hämolytischen Anämie waren 3 männliche und 2 weibliche Patienten betroffen. Hier liegen keine nennenswerten Unterschiede vor. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da in dieser Gruppe meist ein autosomaler Erbgang vorliegt. Es ist wegen der geringen Fallzahl und der Tatsache, daß jeweils nur ein Kind mit einem bestimmten Enzymdefekt behaftet ist, nicht möglich, Schlüsse zu ziehen. Bemerkenswert ist, daß es sich bei dem Fall mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel um einen männlichen Patienten handelt. Dieser Enzymdefekt wird X-chromosomal vererbt (20, 28, 57). Hemizygote und Homozygote zeigen das Vollbild der Erkrankung, während Hererozygote nur einen leichten Krankheitsverlauf aufweisen (20, 57). Daher wird eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts beobachtet. Überraschenderweise überwiegen in der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien die männlichen Patienten mit 8 Fällen bei 3 weiblichen Kindern. Das ist auffällig, da es sich in den meisten Fällen wohl um eine hämolytische Anämie auf Grund inkompletter Wärmeautoantikörper handelt, wie später noch zu erläutern sein wird.

Gehrmann (20) hat anhand von 128 Literaturmitteilungen und in einer eigenen Studie von 19 Fällen ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts von 2/3 festgestellt. Die Ausführungen von Martin und Mitarb. (43) stimmen damit überein.

Da die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Untergruppen so unterschiedlich ist, kann man aus der Tatsache, daß in der Gruppe der hämolytischen Anämien unklarer Genese eine Relation von einem männlichen zu 6 weiblichen Patienten besteht, keine Schlußfol-

gerungen ziehen.

Die Anzahl unserer Fälle stimmt weitgehend mit der in der Literatur gefundenen relativen Häufigkeit überein. Die hereditäre Sphärozytose ist in Deutschland die häufigste intraerythrozytär bedingte hämolytische Anämie (20). Sie bildet auch in der vorliegenden Serie mit 14 Fällen die größte Gruppe. Die zweitgrößte Gruppe mit 11 Fällen ist die der erworbenen hämolytischen Anämien. Nach Schulten (54) überwiegt die Zahl der erworbenen hämolytischen Anämien die der angeborenen. Er schuldigt den vermehrten Medikamentenverbrauch als Ursache dafür an. Es ist überraschend, daß während der ganzen Beobachtungszeit kein Fall auftrat, in dem die erworbene hämolytische Anämie eindeutig auf eine exogene Noxe zurückzuführen war.

3.2. Hereditäre Sphärozytose

Das Manifestationsalter liegt bei etwa 2/3 der Kinder jenseits des ersten Lebensjahres. Dies deckt sich mit den Erfahrungen vieler Autoren (25, 51, 57). Jedoch auch das Auftreten der Krankheit in den ersten Lebenstagen bei 4 Fällen hat seine Parallelen in der Literatur (12, 51). Ob Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose zum Morbus hämolyticus neonatorum auf Grund einer Rh- oder ABO-Inkompatibilität aufgetreten sind (9, 20) ist unbekannt, da keines dieser Kinder in der Kinderklinik Mainz behandelt worden war.

Die Erfahrung Reddemanns (51), daß die Prognose umso schlechter ist, je früher die Manifestation erfolgt, kann bestätigt werden. Alle 6 erstmals im Säuglingsalter erkrankten Kinder hatten einen schweren Verlauf mit vielen Krisen und häufigen Transfusionen, und alle mußten splenektomiert werden. Bei den übrigen Kindern konnte kein Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und Schwere des Verlaufs gefunden werden.

Daß Säuglinge wie Diamond (12) angibt, selbst bei beträchtlicher Sphärozytose und Hyperbilirubinämie kaum eine ernste Anämie entwickeln, kann in unserem Krankengut nicht bestätigt werden. 3 der 6 Kinder mußten während der Säuglingszeit wegen Anämie mit Bluttransfusionen behandelt werden.

Bei der klinischen Symptomatologie ist lediglich der mittlere Erythrozytendurchmesser einer Patientin (18) bemerkenswert, der mit $7,2 \mu$ fast normal war. Dieses Ergebnis kann jedoch auch durch die vermehrte Anwesenheit der größeren Retikulozyten, die hier stark vermehrt waren, verfälscht worden sein (57).

Auch die für die hereditäre Sphärozytose charakteristische Verringerung der osmotischen

Resistenz wurde in 2 Fällen nicht gefunden. Gehrman (20) fand in seinem Krankengut 10% der Patienten, die bei wiederholter Kontrolle dieser Untersuchung normale Werte zeigten. Bei den hier vorliegenden Fällen ergaben Kontrolluntersuchungen in einem Fall eine verminderte Resistenz, in dem anderen Fall lag sie an der unteren Grenze der Norm.

Der Inkubationstest und der Autohämolysetest, die empfindlicher sind (55), wurden nicht durchgeführt. Als alleiniges differential-diagnostisches Hilfsmittel ist die Prüfung der osmotischen Resistenz nicht ausreichend, jedoch bestätigt sie in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose.

Daß 2 Schwestern zur gleichen Zeit eine hämolytische Krise hatten, ist nicht ungewöhnlich. Tönz (57) hat die Erfahrung gemacht, daß gelegentlich mehrere Mitglieder einer Familie ohne erkennbare Noxe zur gleichen Zeit erkrankten.

3.3 Congenitale nichtsphärozytäre hämolytische Anämie

Auffälligerweise zeigten alle Kinder mit c.n.s.h.A. mit einer Ausnahme Symptome dieser Erkrankung in den ersten Lebenswochen. Damit bestätigt sich die Erfahrung, daß die Manifestation dieser Erkrankung fast immer bereits im frühen Kindesalter erfolgt (4, 16, 19, 20).

Die Anämie war im allgemeinen etwas ausgeprägter als bei der hereditären Sphärozytose, während das für die Retikulozytose und die Hyperbilirubinämie nicht zutraf.

Eine Normo- oder Makrozytose lag nur bei 2 Fällen vor. In den 3 anderen Fällen war der Gipfel der Price-Jones-Kurve nach links verlagert und zeigte damit eine Mikrozytose (Auszählfehler?). Dies widerspricht den Angaben in der Literatur (19, 20). Kähler und Mitarb. (34) behaupten, daß der mittlere Erythrozytendurchmesser nie kleiner als normal sei.

Daß die osmotische Resistenz viermal normal und einmal erniedrigt war, stimmt mit den bisherigen Erfahrungen überein (19, 33, 34).

Die Erythrozytenüberlebenszeit war nur in einem Fall stärker verkürzt als die Zeiten, die Gehrman angibt. Bei seinen Patienten betrug die Halbwertszeit 10-18 Tage. Die in einem Fall gefundene normale Halbwertszeit wird von Kähler und Mitarb. (33), die einen ähnlichen Fall beschrieben, damit erklärt, daß ein Teil der Zellen im Knochenmark oder kurz nach dem Verlassen destruiert wird, während der andere Teil langlebig ist.

Die Frage, welcher Abbautyp bei der c.n.s.h.A. vorliegt, kann durch die Ergebnisse dieser Untersuchungsserie nicht geklärt werden. Bei einem Patienten lag ein Milz-Leber-Quotient von 1,3 vor und unterstützt damit die Meinung, daß der Abbau nicht rein lienal, sondern ubiquitär intravasal erfolgt (20, 60). In einem anderen Fall sprach der Quotient zwischen 2 und 4 mehr für einen lienalen Abbautyp. Weinreich (61) glaubt, daß der Zelldefekt in der Milz noch verstärkt wird und so zu einer vermehrten lienalen Destruktion führen kann.

3.3.1 Pyruvatkinasemangel

Nur bei einem Patienten wurde dieser Defekt nachgewiesen. Eine andere Patientin ist sehr wahrscheinlich auf Grund familiärer Belastung auch damit behaftet, wenn auch die Enzymaktivitätsmessungen dagegen sprechen. Bei dieser Patientin nahm die Krankheit einen viel milderen Verlauf als bei dem ersten Kind. Dies zeigt, daß diese Erkrankung sowohl bland als auch mit ausgeprägter Symptomatologie verlaufen kann.

Die unmittelbaren Zusammenhänge zwischen Pyruvatkinasemangel und hämolytischer Anämie konnten noch nicht geklärt werden. Vielleicht ist die Erklärung für das unterschiedliche Verhalten in einer Polyätiologie des Krankheitsbildes zu suchen (s. S. 13).

3.3.2 Glutathionreduktasemangel

Die Anämie bei der Patientin mit Glutathionreduktasemangel verlief chronisch und zeigte bei Infekten (aber auch ohne erkennbare Ursache) gelegentlich Exazerbationen. Ähnliche Verläufe zeigen die Kasuistiken zweier Patienten (16 und 6 Jahre alt) von Brittinger (5) und Gehrman (20). Eine chemische Noxe, die als Ursache der Krisen in Frage käme, wurde nicht gefunden.

Der geistige Zustand unserer Patientin wurde als debil bezeichnet. Wieweit dies kausal mit der Grundkrankheit zusammenhängt, ist schwer abzuschätzen. Waller und Mitarb. (59) beschrieben eine Familie mit Glutathionreduktasemangel, die außer mit hämatologischen und neurologischen Störungen auch mit Oligophrenie bei allen Enzymdefekttägern einherging. Bei unserer Patientin fehlten der positive Erbgang und die neurologischen Veränderungen. Ob es sich hier um eine pathologische Variante des Enzyms handelte, wie es bei der erwähnten Familie der Fall war, oder ob ein absoluter Mangel an diesem Enzym bestand, ist nicht bekannt. Die Gemeinsamkeit mit den Fallbeschreibungen der Autoren besteht hauptsächlich in der Oligophrenie. Die Autoren diskutieren eine metabolische Ursache für den Schwachsinn.

3.3.3 Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Bei dem Fall mit der hämolytischen Anämie auf Grund von G-6-PD-Mangel handelt es sich vermutlich um den sogenannten Favismus. Dafür spricht einmal das rassische Moment, denn der Patient ist Grieche. Charakteristisch für die drogensensitive hämolytische Anämie ist weiter die vollständige Remission (42) (vgl. auch S. 18), die nach wenigen Tagen eintrat. Als auslösende Noxe könnte Amidopyrin in Frage kommen, das wegen eines Infektes eingenommen wurde.

Da der Mangel an G-6-PD nicht nur in den Erythrozyten vorkommt, werden außer den hämatologischen auch andere Veränderungen beobachtet. Helge (28) u. Mitarb. beschreiben ein 4-jähriges Kind, bei dem der Mangel an NADPH so stark war, daß es zur Trübung der Augenlinse kam. Bei unserem Patienten waren andere Organe nicht nachweisbar an der Erkrankung beteiligt.

Bei einem Patienten wurde ein vorübergehender Mangel an Phosphoglyceromutase festgestellt. Eine heftige Hämolyse mit so starker Hyperbilirubinämie, daß 2 Austauschtransfusionen durchgeführt werden mußten, setzte gleich am ersten Lebenstag ein. Im weiteren Verlauf mußte die starke Anämie (mit Werten zwischen 4 und 6 g% Hämoglobin) mit massiven Bluttransfusionen behandelt werden. Erst nach ungefähr 2 Monaten kam es zur vollständigen und bis zur letzten Kontrolluntersuchung anhaltenden Remission.

Die c.n.s.h.A. bei Phosphoglyceromutasemangel ist sehr selten. Eine Kausaltherapie gibt es nicht, jedoch sind hämatologische Besserungen bei 2 splenektomierten Patienten beobachtet worden (58).

Bouquier und Mitarb. (4) haben beobachtet, daß bei der Manifestation der c.n.s.h.A. vor dem ersten Lebensjahr spontane Remissionen eintreten können. In ihrem Patientengut zeigten 11 von 25 Fällen diesen Verlauf. Das scheint auch bei unserem Patienten der Fall gewesen zu sein.

3.4 Erworbene hämolytische Anämie

Auffällig in der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien ist das Manifestationsalter. Ganz überwiegend waren Säuglinge nach dem ersten Halbjahr und Kleinkinder betroffen. Diese Altersgruppe scheint besonders gefährdet zu sein. Im allgemeinen sind Kinder für autoimmunhämolytische Anämien nach Virusinfektionen anfälliger als Erwachsene (20). Die Ursache dafür ist, ebenso wie die Frage nach der Ursache der Autoimmunerkrankungen überhaupt, noch nicht endgültig geklärt.

Die in den meisten Fällen gefundene schwere Anämie ist charakteristisch für die erworbenen hämolytischen Anämien. Gehrmann (20) hat bei seinen Patienten unterschiedlichen Alters mit erworbenen Anämien auf Grund inkompletter Wärmeantikörper einen Mittelwert für Hämoglobin von 7,5 g% errechnet, dagegen lag der betreffende Wert bei der hereditären Sphärozytose bei 10,7 g%.

Die Milz war in der überwiegenden Zahl nicht vergrößert, dagegen fand sich fast immer eine Hepatomegalie. Diese Befunde werden von Martin und Mitarb. (43) bestätigt. Im Gegensatz zu diesen Autoren war der Ikterus bei unseren Fällen zumeist recht ausgeprägt.

Die meist normale osmotische Resistenz und die zum Teil erheblich verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit stimmen wie die übrigen Befunde mit den Erfahrungen in der Literatur überein (20, 43).

Wie bereits früher angedeutet, liegen hier vermutlich verschiedene Krankheitsbilder unterschiedlicher Genese vor. Es soll im folgenden Abschnitt versucht werden, retrospektiv auf die genaue Diagnose zu schließen.

Die wegen des unterschiedlichen Verlaufes getroffene Einteilung in akute und chronische erworbene hämolytische Anämien (s. S. 39) wird beibehalten.

3.4.1 Akute erworbene hämolytische Anämien

Vollkommen klar ist die Diagnose nur in einem Fall (26), wo eine außerhalb der Klinik durchgeführte Transfusion zu einer konsekutiven Hämolyse von kurzer Dauer führte. Es kam zum Auftreten von Ikterus, Fieber und blutigem Urin. Die Ursache dieses Zwischenfalles ist unbekannt. Es ist unwahrscheinlich, daß blutgruppenfremdes Blut übertragen wurde, da die Symptomatologie nicht so ausgeprägt war, wie es bei der relativ großen Menge - der 8monatige Säugling erhielt 100 ml - zu erwarten war. Da sich das Befinden nach wenigen Tagen besserte, wurden keine therapeutischen Konsequenzen gezogen. Die Diagnose in den übrigen 7 Fällen mit akuter hämolytischer Anämie lautete in 5 Fällen einfach "erworbene hämolytische Anämie". Die beiden anderen Fälle liefen unter der Bezeichnung "Lederer-Brill-Anämie" (29) und "hämolytische Anämie bei Kälteagglutininen" (28), wobei bei der letzteren starke Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose bestehen.

Differentialdiagnostisch kommen in Frage: die akute paroxysmale Kältehämoglobinurie durch Donath-Landsteiner-Hämolysine, die akute symptomatische Kälteagglu-

tininkrankheit, die akute hämolytische Anämie vom Typ inkompletter Wärmeautoantikörper (Lederer-Brill) und die akute durch chemische Noxen bedingte Anämie auf toxischer, immunologischer und enzymopenischer Basis (20).

Charakteristisch für die paroxysmale Kältehämoglobinurie ist das Auftreten von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Kopfschmerzen usw. und eine Hämoglobinurie mit Hämoglobinkristallen und Zylindern nach Kälteexposition (10). Zwar spielen sich die Episoden alle in der kalten Jahreszeit ab, doch war von ausgesprochener Kälteexposition in keinem Fall die Rede.

Gegen die Kälteagglutinininkrankheit sprechen in unseren Fällen nicht nur die fehlende Kälteexposition, sondern besonders die niedrigen Kälteagglutinititer. Nach Ghermann sind Titer bis 1:128 als physiologisch anzusehen. Zur Zeit der akuten Krise wurde dieser Titer bei keinem der Kinder überschritten. Auch die Beobachtung, daß in einem Fall (27) erst bei der Kontrolluntersuchung nach der Entlassung ein Titer von 1:256 gefunden wurde, zu einer Zeit, als der Hämoglobinwert mit 16,5 g% schon sehr hoch lag, spricht gegen die Vermutung, daß auch niedrige Titer eine Krise hervorrufen können.

Im übrigen wurden auch bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose Kälteagglutinititer gefunden.

In einem Fall (34) ist eine drogenhämolytische Anämie auf immunologischer Basis nicht auszuschließen. Der Manifestation gingen 2 Dreifachimpfungen gegen Diphtherie, Polio und Tetanus 6 bzw. 3 Wochen voraus. Eine Prüfung ergab in Anwesenheit des Impfstoffes eine Trübung des Patientenserums. Dagegen spricht jedoch der indirekte Coombs-Test mit einem Titer von 1:64 gegen Antigen B.

Bei den übrigen Patienten lag in keinem Fall eine bekannte Noxe der Hämolyse zugrunde und die Tatsache, daß es bei der einmaligen Krise blieb, spricht gegen das Vorhandensein einer enzymopenischen Anämie.

Auf Grund der Häufigkeitsverteilung, des Manifestationsalters, der Symptomatologie und des kurzen Verlaufes (2, 10, 20, 43) handelte es sich vermutlich bei diesen Fällen um eine akute erworbene hämolytische Anämie auf Grund inkompletter Wärmeantikörper. Wegen der vorausgegangenen Infekte dürfte es sich um die symptomatische Form gehandelt haben.

Der Coombs-Test war in 2 Fällen negativ. Während Damerow (10) angibt, daß immer ein positiver Coombs-Test vorliege, kommt es laut Gehrman jedoch auch vor, daß er negativ ausfällt.

Daß in der Mehrzahl der Fälle kein spezifischer Antikörper nachgewiesen wurde, widerspricht nicht der Diagnose. Nach Meinung von Hammond (25) ist dies häufig der Fall. Auch die in einem Fall (28) beobachtete Autoagglutination, die charakteristisch für die Kälteagglutinin-Krankheit ist (20, 43), kann bei der Lederer-Brill-Anämie vorkommen (20).

Da aber im Gegensatz zu den chronischen Verlaufsformen die akuten Formen der autoimmunhämolytischen Anämien spontan nach wenigen Tagen ausheilen, und daher die therapeutischen Konsequenzen für alle 3 Formen gleich sind, ist die Differentialdiagnose nur von untergeordnetem Interesse.

3.4.2 Chronische erworbene hämolytische Anämien

Die Diagnostik und Therapie der 3 Fälle unterschieden sich etwas voneinander, da 2 Patienten (31, 33) schon vor 8 bzw. 10 Jahren in Behandlung der Kinderklinik waren, während die 3. Patientin (38) erstmals 1971 manifest erkrankte. Bei ihr wurde eine hämolytische Anämie durch Wärmeantikörper ("Typ Lederer-Brill") diagnostiziert, während eine genauere Differenzierung bei den anderen beiden Patienten nicht getroffen wurde. Vermutlich waren aber auch hier Wärmeantikörper für die hämolytische Anämie verantwortlich.

Die für die paroxysmale Kältehämoglobinurie charakteristische Hämoglobinurie war nur gelegentlich schwach ausgeprägt vorhanden. Die Kälteagglutinititer waren zu niedrig für die Kälteagglutinin-Krankheit.

Obwohl sich die schlechte Prognose der chronischen erworbenen autoimmunhämolytischen Anämien gebessert hat (30), war in den hier vorliegenden Fällen der Verlauf sehr ernst. Er führte in 2 Fällen zum Tod der Patienten. Auch die Prognose der dritten Patientin muß als sehr ungünstig angesehen werden.

3.5 Hämolytisch-urämisches Syndrom

Die Symptome eines Patienten (32) wie die perakut einsetzende Hämolyse, die Albuminurie, die Ödeme, die Thrombozytopenie und später die cerebralen Erscheinungen entsprechen in klassischer Weise den Beschreibungen Gassers und Mitarb. (18), die dieses Krankheitsbild als hämolytisch-urämisches Syndrom bezeichneten. Lediglich die Nierenrindennekrosen fehlten. Die Sepsis läßt sich erklären durch die Lymphopenie und den Antikörpermangel. Laut Gasser (17) wurde das gleichzeitige Vorkommen der Erscheinungen bei

einem Antikörpermangel-Syndrom beobachtet.

Das der Anämie vorangegangene Erbrechen ist charakteristisch (17, 25). Während am Anfang die Anämie im Vordergrund stand, dominierte in der 2. Phase das akute Nierenversagen. Trotz der massiv einsetzenden Therapie kam der Patient am 31. Tag ad exitum. Von den 5 letal verlaufenden Fällen, die Gasser und Mitarb. (18) beschrieben, starben 4 Kinder vor dem 12. Tag, bei einem Kind dauerte der Verlauf 30 Tage. Die Prognose hängt von dem Grad der Nierenschädigung ab. Hammond (25) gibt eine Mortalität von 45 % an. Durch die Einführung von Heparin in die Therapie sollen die Aussichten besser geworden sein (17).

3.6 Hämolytische Anämien unklarer Genese

In dieser Gruppe sind alle die Patienten mit hämolytischer Anämie zusammengefaßt, bei denen die Diagnose nicht völlig geklärt werden konnte.

Bei 6 Kindern lautete die Diagnose lediglich "hämolytische Anämie". Nur bei einer Patientin (14) wurde eine hereditäre Sphärozytose vermutet. Retrospektiv kommen jedoch Zweifel an der Richtigkeit dieser Diagnose auf.

Bei 5 Kindern lag kein positiver Erbgang vor, während bei 2 Kindern ein solcher nicht auszuschließen war.

Die serologischen Untersuchungen fielen nie so aus, daß eine erworbene autoimmunhämolytische Anämie eindeutig gewesen wäre. Der Coombs-Test war in allen Fällen negativ, und die Kälteagglutinititer, die in einigen Fällen vorlagen, überschritten nicht den Wert 1:64. Ebensowenig liegt ein Anhalt für eine toxische Hämolyse vor, denn es fehlte erstens die Exposition und zweitens spricht die Dauer der hämolytischen Anämie dagegen

Eine Enzymopenie wurde anhand von Enzymanalysen bei 4 Kindern ausgeschlossen, während diese Möglichkeit bei 3 Kindern offen blieb.

Als mögliche Diagnose bleibt die hereditäre Sphärozytose. Die charakteristische Konstellation: verminderte osmotische Resistenz, Mikrozytämie und Splenomegalie lag in 3 Fällen (2, 15, 20) vor, wobei in 2 Fällen (2, 20) die Splenektomie mit sehr gutem Resultat durchgeführt wurde. Was in 2 Fällen wieder Zweifel aufkommen läßt, ist einmal das Auftreten von Autoagglutininen nach einer Transfusion und eine Corticoiddauertherapie in dem anderen Fall. Bei einer Patientin (19) war die osmotische Resistenz zwar erheblich vermindert, aber der mittlere Erythrozytendurchmesser betrug $7,2 \mu$ und die Milz war nur

leicht vergrößert. Der Milz-Leber-Quotient zeigte eine lienale Beteiligung. Auch hier war die Splenektomie erfolgreich, während eine massive Corticoidtherapie eine aplastische Krise nicht verhindern konnte. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Patientin an hereditärer Sphärozytose litt, zumal sich die Normozytämie durch die erhebliche Retikulozytose erklären ließe (s. S. 50). Die 5. Patientin (13) hatte eine Mikrosphärozytose und eine bis ins Becken reichende Milz, dagegen war die osmotische Resistenz stets normal. Der Zusammenhang zwischen Infekten und Krisen, der zweimal gegeben war, die Besserung durch Steroide und die Tatsache, daß bis zur Nachuntersuchung 10 Jahre später keine derartige Attacke mehr aufgetreten war, sprechen, auch bei negativen serologischen Befunden, für eine erworbene hämolytische Anämie. Im Gegensatz zu den beiden ähnlich gelagerten Fällen (1, 3) mit erwiesener Sphärozytose zeigte die Kontrolluntersuchung bei dieser Patientin 1971 ein normales rotes Blutbild. Interessant ist, daß bei ihr 6 Jahre nach dem Auftreten der hämolytischen Krise ein stationärer Aufenthalt wegen eines Morbus Werlhof erforderlich war. Auf die Tatsache, daß gelegentlich beim gleichen Patienten verschiedene Autoimmunerkrankungen vorkommen können, hat bereits Gehrman (20) hingewiesen. Die beiden letzten Patienten (14, 37) hatten sowohl eine normale osmotische Resistenz als auch einen normalen mittleren Erythrozytendurchmesser. Während bei der einen Patientin (37) die Milz derart vergrößert war, daß sie fast das ganze Abdomen einnahm, war dieses Organ bei der anderen Patientin nur mäßig vergrößert.

Gegen die Diagnose "familiärer Ikterus", die bei der letzten Patientin (14) gestellt wurde, sprechen nicht nur die oben erwähnten Befunde, sondern auch die Tatsache, daß trotz der Splenektomie die Hyperbilirubinämie nicht sistierte, und außerdem ein zum Teil erheblich erhöhter Serumeisenspiegel vorlag. Allerdings normalisierte sich das ohnehin nicht stark pathologisch veränderte Blutbild und die Erythrozytenüberlebenszeit stieg von 12 auf 27 Tage, was wiederum zugunsten einer hereditären Sphärozytose spricht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Erkrankung vorliegt und die pathologischen Befunde eventuell hepatogen bedingt sind. Der Beweis hierfür müßte noch erbracht werden. Auffällig ist ferner, daß das indirekte Bilirubin stets stärker erhöht war als das direkte. Eine Schädigung des Leber-Galle-Systems, die auf dem erhöhten Blutumsatz beruht (63), ist recht unwahrscheinlich, da die hämolytische Anämie nie sehr stark war. Hamelmann und Mitarb. (23) fanden bei 2 von 9 wegen hereditärer Sphärozytose splenektomierten erwachsenen Patienten auch postoperativ noch eine Hyperbilirubinämie bei normalem Blut-

bild. Bei diesen Patienten lag ein zusätzlicher Leberparenchymschaden vor. Bei der anderen Patientin (37) bereitet die Differentialdiagnose erhebliche Schwierigkeiten. Die etwas undurchsichtigen Familienverhältnisse erlauben keine Aussage über die familiäre Belastung. Die Heredität kann nicht ganz ausgeschlossen werden. Die oben erwähnte normale osmotische Resistenz und die Normocytose sprechen gegen eine hereditäre Sphärozytose. Jedoch sind diese Ergebnisse aus bereits früher erwähnten Gründen nicht ausschlaggebend. Die vergrößerte Milz würde zum Bild passen. Eine c.n.s.h.A. ist auf Grund einer Enzymanalyse unwahrscheinlich.

3.7. Therapie

3.7.1 Bluttransfusionen

30 Kinder erhielten Bluttransfusionen. In dieser Zahl sind auch die beiden Fälle enthalten, die nur außerhalb der Klinik Blut erhielten. In der folgenden Diskussion sind jedoch nur die Transfusionen berücksichtigt, die in der Universitätsklinik Mainz verabfolgt wurden. In den überwiegenden Fällen erfolgte die Transfusion erst, nachdem der Hämoglobingehalt auf 6-7 g% und darunter abgefallen war. Dagegen sind die Fälle, wo bei Anämien um 10 g% Hämoglobin transfundiert wurde, in der Minderzahl. Damit steht das Vorgehen im Einklang mit den Empfehlungen in der Literatur, allgemein erst beim Absinken des Hämoglobins unter 7 g% zu transfundieren (7, 25).

Die Komplikationsrate war trotz der relativ vielen Transfusionen gering.

Obwohl in der Literatur gerade die Transfusion bei erworbenen hämolytischen Anämien als besonders problematisch dargestellt wird (2, 3, 25, 46), kam es in dieser Untergruppe nur einmal zu einer Komplikation in Form einer Fieberreaktion. Offensichtlich lagen Antikörper gegen das Antigen E vor, denn spätere Transfusionen ohne dieses Antigen wurden ohne Zwischenfälle toleriert.

Bei einem anderen Fall dieser Gruppe kam es zur Agglutination bei allen Kreuzproben. Vermutlich lagen Panagglutinine vor, die mit jedem Spenderblut agglutinieren. Hammond (25) rät in diesem Fall, das Blut zu verwenden, das am wenigsten agglutiniert. Obwohl die Reaktion hier bei allen Kreuzproben gleich stark verlief, wurde ein Transfusionsversuch gemacht. Insgesamt konnten 2 Transfusionen mit 440 ml verabfolgt werden, ohne daß es zu irgendwelchen Reaktionen gekommen wäre.

Bei dem Kind mit Pyruvatkinsemangel (24) kam es zu einer Fieberreaktion, obwohl nur gewaschene Erythrozyten verwendet wurden. Es handelte sich um die 2. Transfusion in

der Kinderklinik. Die erste lag einen Tag früher und wurde anscheinend komplikationslos toleriert. Die Ursache ist in diesem Fall nicht geklärt worden. Da vorher häufige Blutübertragungen stattgefunden hatten, könnte eine Sensibilisierung erfolgt sein. Die Hämolyse war nicht sehr ausgeprägt, denn unmittelbar nach der Transfusion stieg der Hämoglobinwert an. An pyogene Substanzen muß gedacht werden. Allerdings werden solche Reaktionen gelegentlich beobachtet, ohne daß die Ursache geklärt werden kann (3).

Auch in der Gruppe der hämolytischen Anämien unklarer Genese traten bei einem Kind Transfusionszwischenfälle auf, daß erste Mal als Kreislaufkollaps infolge Autoagglutination und das zweite Mal als Fieberreaktion. Für die zweite Reaktion sind vermutlich gegen Antigen E gerichtete Antikörper verantwortlich.

In der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien wurden in allen Fällen mit der Transfusion gleichzeitig Corticoide verabreicht. Auch in den übrigen Fällen traf dies sehr häufig zu. Vielleicht ist dieser Umstand für die relativ seltenen Zwischenfälle verantwortlich zu machen. In der Literatur wird angegeben, daß Zwischenfälle unter Corticoidschutz abgeschwächt werden (2, 3, 20, 32).

3.7.2 Corticoide

25 Kinder wurden mit Corticoiden behandelt. In der Hauptsache wurde Prednison verabreicht, gelegentlich aber auch Prednisolon, besonders zu Anfang der Steroidtherapie. Überraschend ist, daß 4 Fälle mit hereditärer Sphärozytose günstig auf Corticoide ansprachen, da doch bei dieser angeborenen Erkrankung kein immunologisches Geschehen vorliegt. Möglicherweise hängt der Erfolg mit der Stimulierung der Gesamthämatopoese durch Corticoide zusammen (32, 46) (vgl. S. 7). Es ist aber wahrscheinlicher, daß es sich hier um Spontanremissionen gehandelt hat, denn die Dauer einer Krise wird mit normalerweise 6-10 Tagen angegeben (57); diese Zeit trifft auch für diese Fälle zu. Die Wirkung der Steroide bei 2 Fällen mit c.n.s.h.A. ist nicht eindeutig. In einem Fall (35) ist der Anstieg des Hämoglobins sicherlich zum größten Teil durch 2 gleichzeitig vorgenommene Austauschtransfusionen zu erklären. Bei dem 2. Fall (25) handelt es sich um den Patienten mit dem Mangel an G-6-PD. Da hier keine Transfusionen verabreicht wurden, kann nur eine Spontanremission oder eine Reaktion auf die Steroide eingetreten sein. Es ist wahrscheinlicher, daß das erstere zutrifft, denn die Steroidtherapie setzte erst am 7. Tag ein, zu einer Zeit, wo sich schon eine leichte Tendenz zur Besse-

zung zeigte. Möglicherweise wurde die Remission durch diese Therapie beschleunigt. Horster (32) hält einen günstigen Einfluß der Steroide im Falle des Favismus durchaus für möglich.

Von den 9 mit Corticoiden behandelten Fällen bei erworbener hämolytischer Anämie zeigte nur ein Patient keinerlei Reaktion. Dieses günstige Ergebnis ist auch in der Literatur zu finden (2, 3, 32). Dameshek (11) hat bei 43 erwachsenen Patienten mit erworbener idiopathischer und symptomatischer hämolytischer Anämie eine Erfolgsquote von 65 %; sie liegt bei den idiopathischen Formen sogar bei 85 %. Nur bei 7 % seiner behandelten Fälle war die Therapie ein völliger Mißerfolg. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hitzig und Mitarb. (30) bei Kindern.

Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß bei den akuten passageren Verlaufsformen, die besonders bei Kindern und Jugendlichen im Gefolge eines Virusinfektes auftreten, Remissionen nach Ausheilen des Infektes erfolgen. Die spontane Rückbildung dauert 10 Tage bis einige Wochen (21). Um solche Formen handelt es sich in der Mehrzahl unserer Fälle.

Von den 3 chronischen Verlaufsformen reagierten ein Patient nicht und die beiden anderen nur partiell, d. h. der Hämoglobinwert stieg zwar an, konnte jedoch trotz Therapie nicht sehr lange gehalten werden.

Wenn nur diese 3 Fälle in Betracht gezogen werden, kann der oben beschriebene günstige Effekt nicht bestätigt werden.

Nicht eindeutig ist die Steroidwirkung bei der Gruppe der hämolytischen Anämien unklarer Genese. Das ist nicht verwunderlich, da hier eine heterogene Gruppe vorliegt, in der sowohl angeborene wie auch erworbene Ursachen vorkommen können. Ein partieller Erfolg war bei der Patientin (13) zu konstatieren, bei der wohl eine erworbene hämolytische Anämie vorlag (vgl. S. 58).

Für die Fälle mit vermutlicher hereditärer Sphärozytose gelten die oben angestellten Überlegungen über die Effekte der Steroidtherapie bei dieser Erkrankung. Nicht ganz verständlich ist die Dauertherapie in einem Fall (37). Es handelte sich um ein Kleinkind, bei dem bereits früher ein beginnendes Cushing-Syndrom zu beobachten war. Die Therapie wurde fortgesetzt, obwohl der Erfolg der Steroide nicht überzeugend war, und man am ehesten eine hereditäre Sphärozytose vermutete.

Keinen entscheidenden Einfluß hatte die Corticoidtherapie auf den Verlauf des hämolytisch-urämischen Syndroms bei dem einzigen Patienten mit dieser Erkrankung.

Die kurz vor dem Ende auftretende Normalisierung des roten Blutbildes war sicherlich zum größten Teil auf die recht massiven Bluttransfusionen zurückzuführen. Während Gehrman (20) von einem zweifelhaften Erfolg der Steroide auf dieses Syndrom spricht, hält Hammond (25) eine Besserung bei Dosen von 2-4 mg/kg Körpergewicht für möglich. Gasser (17) empfiehlt diese Therapie nur bei progredienter Hämolyse. Er hat bessere Erfahrungen mit der Anwendung von Heparin gemacht.

Die Dauer der Corticoidbehandlung lag in 18 Fällen unter 2 Monaten, während sie in 5 Fällen über 3 Monate betrug. Dies steht in Übereinstimmung mit der Meinung von Outeirino u. Mitarb. (46), die die Wirksamkeit der kurzfristigen Therapie betonen. Nach diesen Autoren werden 42 % aller erwachsenen Patienten in den ersten 3 Monaten geheilt.

An Komplikationen bei der Dauertherapie wurde in unseren Fällen lediglich das Auftreten eines beginnenden Cushingsyndroms beobachtet. Wachstumsstörungen, Diabetes mellitus usw. traten bisher nicht auf.

In begründeten Fällen, wie bei der Patientin (38) mit chronischer erworbener hämolytischer Anämie, lassen sich Dauertherapien vertreten. Dameshek behandelte ein Kind seit dem ersten Lebensjahr kontinuierlich mit Corticoiden. Nach 3 Jahren trat plötzlich eine vollständige Remission mit negativem Coombs-Test ein.

3.7.3 Splenektomie

3.7.3.1 Ergebnisse

Insgesamt 18 Patienten wurden splenektomiert. Die meisten Kinder gehörten erwartungsgemäß zur Gruppe der hereditären Sphärozytose. Aber auch in den anderen Gruppen wurde versucht, die hämolytische Anämie durch die Splenektomie zu beeinflussen. Wegen der bekannten unterschiedlichen Wirkung dieser Operation bei den einzelnen Formen werden im folgenden Abschnitt die Ergebnisse für jede Gruppe gesondert angehandelt. 5 der 9 splenektomierten Patienten mit hereditärer Sphärozytose konnten nachuntersucht werden. Bei diesen 5 Kindern bestätigten sich die Erfahrungen aller Autoren, die sich damit beschäftigten, daß die Splenektomie zwar nicht die Ursache der Krankheit beseitigen kann, aber praktisch eine völlige Symptombefreiheit bringt (1, 12, 20, 23, 25, 26, 35, 38, 39, 54, 60, 61, 62). Die für die Normalisierung des Blutbildes verantwortliche Verlängerung der Erythrozytenüberlebenszeit wurde in keinem Fall postoperativ

nachgeprüft. Da jedoch stets eine vollkommene Remission eintrat, ist zu vermuten, daß eine solche Normalisierung stattfand.

Baird (1) hat 19 erwachsene Patienten mit hereditärer Sphärozytose mindestens 6 Jahre nach der Operation untersucht und in 12 Fällen eine normale Erythrozytenüberlebenszeit gefunden. In den restlichen 7 Fällen lag sie nur wenig unter der Norm. Alle Patienten waren hämatologisch gesehen unauffällig. Bouquier u. Mitarb. (4) sahen bei 17 splenektomierten Kindern in allen Fällen eine klinische Heilung. Das gleiche war bei 26 erwachsenen Patienten Weinreichs (62) der Fall. Alle Komplikationen auf Grund gesteigerter Hämolyse verschwanden nach der Operation.

Bei keinem unserer nachuntersuchten Patienten traten je wieder Schübe auf. Die Patientin mit der längsten Beobachtungszeit war seit der Operation vor nahezu 11 Jahren beschwerdefrei. Selbst bei Stress-Situationen, wie es eine Appendektomie darstellt, scheint die hämatologische Situation unauffällig gewesen zu sein, obwohl diese Patientin vorher sehr häufigen Schüben ausgesetzt war.

Daß die Splenektomie eine absolute Indikation zur Operation bei ausgeprägten Verlaufsformen darstellt, ist unbestritten. Zur Debatte steht die Frage, ob grundsätzlich beim Vorliegen einer hereditären Sphärozytose eine Milzexstirpation vorgenommen werden soll. Während die einen Autoren grundsätzlich wegen des möglichen Auftretens von Krisen und sonstiger Komplikationen auch bei leichter Verlaufsform operieren lassen (25, 26, 36), sind andere bei blander Verlaufsform zurückhaltender (20, 24, 63). Auch Bouquier u. Mitarb. (4) sehen die Notwendigkeit einer Splenektomie nicht generell bei hereditärer Sphärozytose gegeben. Von 35 Fällen dieser Autoren kamen nur 17 zur Splenektomie. Als Indikation galten bei ihnen: Hämolyse mit wiederholter Notwendigkeit zur Bluttransfusion, aplastische Krisen oder ein labiler Charakter der Krankheit. Die Frage, in welchem Alter splenektomiert werden soll, wurde unterschiedlich beantwortet. Nur wenige Autoren halten eine Milzexstirpation im Säuglingsalter für relativ ungefährlich (9, 47). Die meisten Autoren raten zur Verschiebung auf einen späteren Zeitpunkt. Die Vorschläge reichen von 2 Jahren (4, 36), 3-5 Jahren (25, 57) bis 5-12 Jahre (20, 38). Weinreich (61) plädiert für eine Operation erst nach dem ersten Lebensjahrzehnt. In unseren Fällen wird die grundsätzliche Zurückhaltung der Universitätskinderklinik Mainz gegenüber Splenektomien deutlich. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug nur in einem Fall 15 Monate. Hier zwangen häufige Krisen zu diesem Schritt. In den anderen Fällen lag das Alter mit einer Ausnahme über 7 Jahren (vgl. Tabelle 8, S. 34).

Auf die Patienten mit hereditärer Sphärozytose, die nicht splenektomiert wurden, trifft keine der von Bouquier und Mitarb. (4) angegebenen Indikationen zu.

Bisher kam es bei keinem der Kinder auf Grund der auch in diesen Fällen vorliegenden Hämolyse zu Komplikationen. In 3 Fällen war die Beobachtungszeit zwischen 1 Monat und 4 Jahren allerdings bisher zu kurz, um endgültige Aussagen machen zu können.

Bei 2 Patientinnen, bei denen die Erkrankung schon sehr lange bekannt ist, zeigte die Nachuntersuchung 1971, daß zwar seit Jahren keine Schübe mehr aufgetreten waren, die Kinder jedoch hämatologisch gesehen nicht erscheinungsfrei waren. Die eine Patientin (1) hatte einen Hämoglobingehalt von 10,8 g% bei 3,1 Millionen Erythrozyten und 35 o/oo Retikulozyten. Es fiel eine starke Anisozytose und 1 % Normoblasten auf. Die andere (3) hatte einen Hämoglobingehalt von 12,0 g% bei 3,5 Millionen Erythrozyten und 75 o/oo Retikulozyten. Wenn auch beide angaben, sich immer wohlgefühlt zu haben, so ist doch eine Operation in diesen beiden Fällen auf die Dauer gesehen zu befürworten. Weinreich u. Mitarb. (63) berichteten von 9 Patienten unterschiedlichen Alters mit hereditärer Sphärozytose, die vor der Operation keine ausgesprochenen subjektiven Beschwerden hatten. Nach der Splenektomie gaben jedoch alle an, sich noch nie so wohlgefühlt zu haben.

Unsere Patienten mit congenitaler nichtsphärozytärer hämolytischer Anämie wurden beide in auswärtigen Kliniken splenektomiert. Die Milzexstirpation bei dieser Erkrankung ist sehr umstritten, da die Milz nicht die Ursache für die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit ist.

Die Entscheidung wird etwas erleichtert durch Oberflächenaktivitätsmessungen, die in jedem Fall durchgeführt werden sollten (20, 33, 38). Diese Bestimmung scheint jedoch nicht ganz sichere Prognosen zuzulassen.

Bouquier u. Mitarb. (4) beobachteten 2 Kinder mit c.n.s.h.A., bei denen die Isotopenbestimmung im ersten Fall nur eine mäßige Beteiligung der Milz ergab, aber die Operation erfolgreich war. Im Gegensatz dazu war die Splenektomie bei dem anderen Fall, wo von der ausgesprochenen Milzbeteiligung her eine Besserung zu erwarten war, ein vollkommener Mißerfolg. Dagegen beschrieb Kammenhuber (35) einen Erwachsenen mit c.n.s.h.A., bei dem die Splenektomie nur auf Grund der Ergebnisse der Isotopenuntersuchung durchgeführt wurde. Es kam zwar zu keiner Heilung, jedoch zu einer wesentlichen Besserung. Outeirino u. Mitarb. (46) halten den klinischen Verlauf unter der Therapie für das sicherste Kriterium bei der Indikation zur Operation.

Während ein Teil der Autoren die Milzexstirpation bei der c.n.s.h.A. wegen völliger Unwirksamkeit ablehnen (26), führen andere Autoren sie in neuerer Zeit bei bestimmten Voraussetzungen durch (4, 20, 38, 61, 63).

Bouquier u. Mitarb. geben als Indikation im Kindesalter eine permanente, intensive, nicht kompensierte Hämolyse, die Notwendigkeit zu wiederholten Transfusionen und eine frühzeitige Manifestation der Erkrankung an. Körtge (38) hält allgemein die Operation bei häufigen Transfusionen für vertretbar, während Hammond (25) ohne Angabe der Altersgruppe erst bei Anzeichen eines sekundären Hypersplenismus operativ vorgehen will. Nach Meinung einiger Autoren kommt die Splenektomie bei diesen Formen überhaupt nur für Kinder in Frage (33, 36).

Die Resultate nach der Splenektomie bei c.n.s.h.A. sind ganz unterschiedlich. Bouquier u. Mitarb. (4) berichten von 25 Kindern, von denen 8 splenektomiert wurden: 4 mit einer vollen Remission, 2 mit partiellem Erfolg und 2 erfolglos. Gehrmann (20) beschreibt 3 Patienten (2 Erwachsene und ein 6jähriges Kind), bei denen eine Splenektomie durchgeführt wurde. Während bei einer Erwachsenen und dem Kind eine Besserung der Anämie eintrat, kam es in dem 3. Fall noch zu einer Verschlechterung der Hämolyse. Unbefriedigend war das Ergebnis bei 2 Kindern, die Gasser (16) beschrieben hat. Sie waren wegen Verdachtes auf Kugelzellenanämie splenektomiert worden. Auch die 5 Fälle zwischen 15 und 20 Jahren von Kähler u. Mitarb. (33) und ebenso der Fall von Waller u. Mitarb. (59) zeigten nach der Operation keine Besserung.

Bisher wurde noch nicht die Annahme bestätigt, daß irgendeine Form der c.n.s.h.A. besser für die Milzexstirpation geeignet sei, als die anderen. Bouquier u. Mitarb. (4) vermuteten das besonders für den Pyruvatkinasemangel. Dagegen spricht jedoch die Beschreibung von Gasser u. Mitarb. (19), wonach ein Kind mit Pyruvatkinasemangel ohne Erfolg splenektomiert wurde.

Die beiden Fälle unseres Krankengutes zeigten keine vollständige Remission nach der Splenektomie. In einem Fall wurde jedoch für mehrere Jahre ein tolerabler Zustand erzielt. In dem anderen Fall, der nach der Splenektomie nicht mehr zur Untersuchung in der Kinderklinik war, schien nach dem Bericht des behandelnden Arztes eine Normalisierung des Blurbildes nicht eingetreten zu sein. Allerdings hatte sich die Zahl der erforderlichen Bluttransfusionen erheblich vermindert. Verglichen mit dem ersten Fall, wo in den ersten 3 Jahren keine Transfusionen notwendig waren, kann noch nichts Endgültiges über den Erfolg gesagt werden, da die Operation erst 3 Jahre zurückliegt.

Die Indikationen von Bouquier u. Mitarb. (4) für die Milzexstirpation waren im letzten Fall gegeben, während im ersten Fall nur wenig über die praeoperative Situation bekannt war. Obwohl bei dem Patienten (24) eine extrem vergrößerte Milz vorlag, war ein sekundärer Hypersplenismus noch nicht eingetreten. Die Isotopenuntersuchungen ergaben keine eindeutige Beteiligung der Milz am hämolytischen Prozeß. Dennoch erscheint

die Splenektomie gerechtfertigt, wenn man die Einwände bedenkt, die Bouquier u. Mitarb. (4) zur Zuverlässigkeit der Isotopenuntersuchung machen (s. S. 65).

Bei den anderen 3 Patientem mit c.n.s.h.A. stand die Frage der Splenektomie nicht zur Debatte, da jeweils nur ein hämolytischer Schub abgelaufen war. In einem Fall ist höchstwahrscheinlich eine spontane Remission, wie sie Bouquier u. Mitarb. (4) beschrieben haben, eingetreten (s. S. 53). Ein Kind ist zur Zeit noch in Behandlung wegen konstanter leichter Anämie, und das dritte Kind ist unbekannt verzogen.

Aus der Gruppe der erworbenen hämolytischen Anämien wurden 3 Kinder im Alter von 14 Monaten, 2 und 3 Jahren splenektomiert. Bei allen Kindern gingen wiederholte Krisen und erfolglose oder nur partiell erfolgreiche Versuche mit Corticoiden voraus.

Nach den bisherigen Erfahrungen bringt die Splenektomie bei erworbenen hämolytischen Anämien unabhängig von der Altersgruppe in 40 bis 50 % eine Besserung (2, 3, 11, 26, 60, 61, 62). Beickert (3) sah bei 5 splenektomierten Erwachsenen in 2 Fällen einen anhaltenden Erfolg. Von 8 erwachsenen Patienten Heilmeyers (26) gelangten 3 in Remission und 5 Patienten verstarben, ohne daß eine Besserung eingetreten wäre.

Von den hier vorliegenden 3 Fällen zeigte ein Kind nur einen vorübergehenden Erfolg, es starb nach 2 Jahren, nachdem die Hämolyse wieder mit unverminderter Heftigkeit aufgetreten war. Das zweite Kind starb am Postsplenektomiesyndrom, daher kann über eine mögliche Beeinflussung der Grundkrankheit nichts gesagt werden. In den ersten postoperativen Wochen blieb der hämolytische Prozeß unverändert. Es wurden weiter Steroide verabreicht. Kurze Zeit vor dem Exitus besserte sich die Anämie und die Retikulozyten sanken. Die Erythrozytenüberlebenszeit stieg jedoch lediglich von 6,5 auf 9,5 Tage. Der Coombs-Test blieb weiterhin positiv. Auch bei der 3. Patientin war anfangs keine Änderung zu konstatieren. Später kam es zu einer Besserung der Anämie, Corticoide waren jedoch weiterhin erforderlich.

Es bestehen Unterschiede im Resultat der Splenektomie bei erworbenen hämolytischen Anämien unterschiedlicher Genese.

Während verschiedene Autoren (20, 24, 29, 36, 38, 61) die Splenektomie bei der Kälteagglutininkrankheit wegen des überwiegend hepatogenen Abbaus ablehnen, sahen Outeirino u. Mitarb. (46) neben Mißerfolgen auch Erfolge. Dagegen beobachteten die letztgenannten Autoren bei der Splenektomie wegen hämolytischer Anämie durch Wärmeantikörper 3 Erfolge und 2 Mißerfolge. Andere Autoren halten gerade diese Form der Erkrankung für die geeignetste für die Splenektomie, da die mit inkompletten Wärmeantikörpern beladene Erythrozyten vorzugsweise in der Milz phagozytiert werden sollen (61).

Da die Milz nicht nur als Destruktionsort der Erythrozyten, sondern auch als Antikörperbildner eine Rolle spielt (7, 24, 26), gibt es für die obengenannten unterschiedlichen Reaktionen auf die Splenektomie Erklärungen. Beim Erfolg der Milzexstirpation bei Kälteagglutininen spielt die Unterdrückung der Antikörperbildung eine Rolle. Ein Mißerfolg bei Wärmeagglutininen wird erklärt durch die verstärkte Aktivität des übrigen RES (3, 39, 50, 60). Aus diesen Gründen ist es schwer, den möglichen Erfolg einer Splenektomie vorherzusagen. Als relativ günstig gilt eine deutliche Vergrößerung der Milz und eine gesteigerte Aktivität dieses Organs (60). Dagegen sind bei jungen Patienten, kleiner Milz und großem Transfusionsbedarf eher ungünstige Resultate zu erwarten (39).

Als Indikation gelten, unabhängig von der Altersgruppe, erfolglose Steroidtherapie oder der Bedarf zu hoher Dosen, die Notwendigkeit häufiger Transfusionen und begleitende Leuko- und Thrombozytopenien (2, 3, 7, 26, 39, 46, 61).

Die Gründe, weshalb die 3 Patienten unseres Krankengutes splenektomiert wurden, waren die Unbeeinflussbarkeit des hämolytischen Prozesses durch Steroide in allen 3 Fällen.

Außerdem waren in 2 Fällen noch häufige Bluttransfusionen notwendig.

Über die Zeit, wie lange der Erfolg der Steroide abgewartet werden soll, gehen die Meinungen weit auseinander. Dameshek (11) hält bei Erwachsenen eine Beobachtungszeit von 3 Jahren für nötig, um ein eventuelles Ansprechen auf die konservative Therapie oder eine spontane Heilung abzuwarten. Andere Autoren warten im allgemeinen etwa ein Jahr ab (3, 32), während andere schon nach 3-6 Monaten operieren (20, 60, 61). Weinreich (61, 62) befürwortet ohne Angabe der Altersgruppe eine frühzeitige Operation, wenn die Isotopenuntersuchung eine starke Milzbeteiligung aufdeckt, damit das übrige RES nicht mitaktiviert wird. Dagegen ist Heilmeyer (26) wegen der Möglichkeit einer Remission nicht für eine frühe Splenektomie. Auch Outeirino u. Mitarb. (46) wollen die Operation soweit wie möglich hinausschieben.

Die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Operation bei unseren Fällen war sehr unterschiedlich. Bei dem ersten Fall wurde im ersten Schub operiert, da eine sehr massive Hämolyse ohne Tendenz zur Besserung vorlag. Im zweiten Fall betrug die Zeitspanne mehr als 2 Jahre und im dritten Fall ca. 8 Monate.

Es ist bemerkenswert, daß nur im ersten Fall unmittelbar nach der Operation eine Remission erfolgte. Es war zwar immer noch eine mäßige Anämie vorhanden und noch eine geringe Corticoidgabe erforderlich, aber das starke Absinken des Hämoglobins wurde nicht mehr beobachtet. Möglicherweise war zu diesem Zeitpunkt das übrige RES noch

nicht sehr aktiviert. Das spätere Wiederaufflammen des Prozesses konnte jedoch nicht verhindert werden.

Auf Grund der hier gemachten Erfahrungen kann keine sichere Empfehlung einer optimalen Beobachtungsdauer gegeben werden. Da die Prognose der chronischen autoimmun-hämolytischen Anämien dubiös ist, sollte man jedoch den Versuch machen, durch die Splenektomie den Prozeß zu beeinflussen, wenn durch konservative Therapien keine Erfolge zu erzielen sind.

Bei den Patienten mit akuter hämolytischer Anämie kam eine Splenektomie wegen der spontanen Remission nicht in Frage. Die Milzexstirpation bei der akuten Verlaufsform gilt als kontraindiziert (3, 60).

Der Patient mit dem hämolytisch-urämischem Syndrom wurde nicht splenektomiert. Da hier wahrscheinlich eine mechanische intravasale Hämolyse vorliegt (17, 20), ist die Milzexstirpation zwecklos (20).

Abgesehen davon, daß alle 4 Kinder mit hämolytischer Anämie unklarer Genese, die splenektomiert wurden, vermutlich an hereditärer Sphärozytose erkrankt waren, gab es Gründe für die Operation, auch wenn eine andere Genese vorgelegen hätte. Alle Patienten hatten eine Splenomegalie. In einem Fall (2) kam es immer wieder zu Krisen, im 2. Fall (14) lag eine ständige Hyperbilirubinämie vor, und in den beiden anderen Fällen (19, 20) kam es nach mehr als 2 Monaten noch nicht zur Besserung der hämolytischen Krise, wobei in einem Fall (19) das Vorkommen einer aplastischen Krise die Indikation noch unterstützte.

Die allgemeinen Indikationen, die Kammenhuber (35) zur Milzexstirpation fordert (s. S. 9), waren in 3 Fällen erfüllt, im 4. Fall wurden keine Isotopenuntersuchungen durchgeführt. 3 Fälle dieser Untergruppe wurden nicht splenektomiert. In einem Fall (13) hat sich diese Zurückhaltung als richtig erwiesen, denn es war bei der einen hämolytischen Krise geblieben, und bei der Kontrolluntersuchung 10 Jahre später bestand kein Anhalt mehr für eine hämolytische Anämie.

Der 2. Fall (15) kam zur Aufnahme wegen einer eventuellen Splenektomie. Da während des Aufenthaltes keine Anämie vorlag, wurde der Patient wieder entlassen. Eine Splenektomie wäre gerechtfertigt gewesen, da eine Dauertherapie mit Prednison seit dem ersten Lebensjahr erforderlich war, und sich ein Cushingsyndrom bemerkbar machte. Ein Erfolg der Milzexstirpation konnte jedoch nicht sicher vorhergesagt werden, da die Milz

nur zeitweise stark vergrößert war. Isotopenuntersuchungen wurden nicht gemacht. Über den weiteren Verlauf ist nichts bekannt, weil der Patient seither verschollen ist. Bei der letzten Patientin (37) bestanden sowohl klinisch (stark vergrößerte Milz, krisenhafter Verlauf und beginnende Nebenwirkungen der Steroidtherapie), als auch auf Grund der Isotopenuntersuchung Indikationen zur Operation. Da die Patientin aber noch sehr jung war, wurde wegen der Gefahr des Postsplenektomiesyndroms noch zugewartet.

3.7.3.2 Komplikationen der Splenektomie

Bei einem der 18 splenektomierten Patienten trat das gefürchtete Postsplenektomiesyndrom auf. Der Ablauf ist auf Seite 26 dargestellt. Die Tatsache, daß das Kind schließlich an einer gewöhnlich unkomplizierten Kinderkrankheit ad exitum kam, wurde schon von Smith u. Mitarb. (56) beobachtet. Diese Autoren berichteten über einen Fall mit äußerst stürmisch verlaufenden Windpocken. Sie sehen darin den Beweis, daß die Splenektomie die Ursache für die herabgesetzte Resistenz des Organismus sei.

Über die Häufigkeit dieses Syndroms, das bei größeren Kindern und Erwachsenen praktisch nie auftritt (56, 61), gehen die Berichte auseinander. Bouquier u. Mitarb. (4) haben von 43 splenektomierten Patienten ein Kind durch purulente Meningitis verloren. Broberger (6) gibt zwei Erkrankungen bei 42 Operationen an. Bei Horan u. Mitarb. (31) sind es 8 von 150 Kindern. Sehr aufschlußreich sind die großen Erfahrungen von Eraklis u. Mitarb. (14). Sie hatten von 467 splenektomierten Patienten 25 Fälle mit letal verlaufenden Infektionen, das sind 5,4 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Broberger u. Mitarb. (6) bei einer Zusammenstellung der Literatur. Die von Pribilla (50) errechnete Infekthäufigkeit von 12 % widerspricht diesen Erfahrungen nicht, da in dieser Zahl auch die überlebenden Fälle enthalten sind.

Die genannten Werte sehen jedoch bei der Aufschlüsselung nach verschiedenen Gesichtspunkten anders aus. Eine wesentliche Rolle spielt das Alter zur Zeit der Splenektomie. Während Smith u. Mitarb. (56) keine vermehrte Infektionshäufigkeit im Säuglingsalter feststellen konnten, fanden andere Autoren signifikante Unterschiede. Die Infektionshäufigkeit liegt danach bei Säuglingen über 20 % (6, 31, 50). Nach Eraklis u. Mitarb. soll die Mortalität 8 % betragen und ebenso für Kinder bis zu 4 Jahren gelten. Horan u. Mitarb. (31) sahen 5 Infektionen bei 10 splenektomierten Säuglingen im Gegensatz zu 3 Infektionen bei 132 älteren Kindern.

Daß nicht etwa der Stress einer so großen Operation für das gehäufte Auftreten von Zwischenfällen bei Säuglingen verantwortlich ist, beweist die Studie von Horan u. Mitarb. (31). Während von den 10 splenektomierten Säuglingen 5 erkrankten, bekam nur ein Kind von 103 wegen Invagination operierten Säuglingen eine solche Infektion.

Für ältere Kinder wurden ein Infektionsrisiko von 10 % (6, 50) und eine Mortalität von 3,3 % gefunden. Noch größere Unterschiede gibt es bei der Aufschlüsselung nach dem Grund der Splenektomie. Schwere Infektionen werden bei der Splenektomie wegen traumatischer Ruptur nur selten gesehen (6, 12, 14, 31). Das Risiko ist ferner minimal bei der hereditären Sphärozytose (12). Eraklis u. Mitarb. (14) geben eine Mortalität von 1,4 % an (2 Kinder von 140 und diese waren unter 2 Jahre alt). Die Infektionsrate soll bei 2,3 % liegen (31). Bei Säuglingen liegen die entsprechenden Zahlen höher, aber man muß bedenken, daß dieser Schritt nur in außergewöhnlich schweren Fällen unternommen wird.

Bei Thalassämie und Grundkrankheiten, die das RES betreffen, beträgt dagegen die Sterblichkeit fast 30 % (14).

Wie hoch die Mortalität des einmal eingetretenen Postsplenektomiesyndroms ist, geht aus dem Bericht von Horan u. Mitarb. (31) hervor. Diese Autoren berichten, daß 3/4 dieser Infektion letal enden.

Das Intervall zwischen Operation und Auftreten der Infektion ist außerordentlich variabel. Es wurden Spannen zwischen einem Tag und 12 Jahren beobachtet (56). 80 % der Vorkommnisse fallen in den Zeitraum von 2-3 Jahren nach der Operation (14, 56). Horan u. Mitarb. (31) stellten die Daten der Literatur zusammen und kamen zu dem Ergebnis, daß sich 51 % der Infektionen im ersten Jahr und nur 30 % innerhalb der ersten 6 Monate abspielten. In unserem Fall traten die ersten Symptome bereits am 10. Tag auf.

Bei den übrigen unserer splenektomierten Kinder ist keine verstärkte Infektionsanfälligkeit festgestellt worden. 4 Kinder konnten allerdings nach der Entlassung nicht mehr kontrolliert werden. Ferner lag die Beobachtungszeit in 6 Fällen unter 2 Jahren. Nach den oben erwähnten Erfahrungen ist jedoch auch nach dieser Zeit noch ein Postsplenektomiesyndrom möglich.

Für die Praxis werden eine intensive Überwachung der Kinder in den ersten 2-3 Jahren nach der Operation und die sofortige Einleitung einer massiven Behandlung bei den ersten Krankheitssymptomen gefordert (3, 36, 56). Die von manchen Autoren vorgeschlagene Impfung gegen den häufigsten Erreger, die Pneumokokken, stößt wegen der großen Zahl

differenten Typen auf Schwierigkeiten (12). Viele Ärzte halten eine prophylaktische Anwendung von Antibiotika über mehrere Jahre für sinnvoll (12, 14), was jedoch nicht unproblematisch ist, da ein omnipotentes Mittel nicht besteht und stets resistente Stämme auftreten können (56).

Die hier vorgeschlagenen Maßnahmen wurden bei keinem Patienten unseres Krankengutes getroffen. Es sollten jedoch eine intensive Überwachung angestrebt werden und die Eltern bzw. Hausärzte nachdrücklich auf die Infektionsgefahr hingewiesen werden, damit beim geringsten Anzeichen einer Infektion geeignete Maßnahmen ergriffen werden können.

3.7.3.3 Thrombozytose

In 11 Fällen kam es nach der Splenektomie zu einer Thrombozytose. Das entspricht vergleichbaren Zahlen von Bouquier u. Mitarb. (4), die eine Häufigkeit von 62 % angeben.

Die Dauer ist (soweit sie angegeben war), mit 10–60 Tagen etwas kürzer als die, die diese Autoren fanden. Ihre Erfahrung, daß gelegentlich die Thrombozytose einige Jahre andauern kann, wird durch unsere Beobachtungen bestätigt.

Die oben beschriebene Beobachtung, daß nach 2 Jahren eine Thrombozytose wieder aufflammte (s. S. 27), ist auch von Bouquier u. Mitarb. gemacht worden. Sie vermuten, daß die Natur dieser Thrombozytose eine andere sei, als die, die kurz nach der Splenektomie auftritt. Sie dauerte länger und rief eine generalisierte Hyperkoagulabilität hervor. Das kann in unserem Fall weder bestätigt noch entkräftet werden, da der Patient in dieser Phase verstarb. Thromboembolien, die bei Erwachsenen häufiger sind (4, 9), kamen in unserem Krankengut wahrscheinlich nur in einem Fall vor. Sie konnten zwar nicht exakt nachgewiesen werden, aber das klinische Bild (Tachykardie und Tachypnoe) sprach dafür. Es wurde daher auch eine Antikoagulantienbehandlung eingeleitet. Eventuell spielte jedoch auch die Pneumonie eine Rolle (es handelte sich um den Patienten mit dem Postsplenektomiesyndrom). Die Embolie könnte durch die Corticoide zusätzlich begünstigt worden sein (46).

Bei den übrigen unserer Patienten war keinerlei Therapie erforderlich. Nach den Erfahrungen von Bouquier u. Mitarb. kommen Komplikationen infolge der Thrombozytose bei Kindern auch kaum vor.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der Universitätskinderklinik Mainz wurden zwischen 1960 und 1971 38 Kinder wegen hämolytischer Anämien behandelt.

In 19 Fällen war die Ursache angeboren und in 12 Fällen erworben. In 7 Fällen bleibt die Ätiologie ungeklärt.

18 Kinder konnten, zumindest klinisch, geheilt werden. 11 Patienten waren nach der Behandlung nicht völlig symptomfrei. 3 Patienten verstarben. Bei 6 Kindern ist der Ausgang unbekannt.

Bei 30 Kindern wurde bei stärkerer Anämie Blut übertragen. Eine Corticoidtherapie wurde bei 25 Kindern durchgeführt, lediglich bei 5 Patienten jedoch über mehr als 3 Monate. Eine Patientin erhielt vorübergehend Azathioprin.

Die bei 18 Kindern durchgeführte Splenektomie erwies sich in 8 Fällen als erfolgreich; in 5 Fällen wurde ein Teilerfolg erzielt, während in einem Fall kein Erfolg eintreten konnte, da der Patient verstarb. Bei 4 verschollenen Kindern ist das Resultat unbekannt. Von den 20 Fällen, die einer Splenektomie nicht unterzogen wurden, lag in 10 Fällen keine Notwendigkeit dafür vor, da eine spontane Remission eintrat. In 9 Fällen sollte der weitere Verlauf erst ergeben, ob ein solcher Schritt unternommen werden sollte. In 4 dieser Fälle ist die Splenektomie nach unserer Auffassung indiziert. Die Zurückhaltung beruhte in einem Fall auf dem jungen Alter der Patientin, bei den anderen auf dem relativ milden Verlauf der Erkrankung. Ernstere Nachteile durch das konservative Vorgehen sind bislang jedoch nicht zu vermerken gewesen.

In einem Fall hatte die Splenektomie einen tödlichen Ausgang. Von diesem Fall abgesehen, brachte die Splenektomie in allen Fällen zumindest zeitweise eine Besserung der Anämie. Die Prognose des verstorbenen Patienten war ohnehin sehr schlecht, so daß das Schicksal dieses Patienten nicht als Rechtfertigung eines ausschließlich oder überwiegend konservativen Vorgehens dienen kann.

In den problematischen Fällen (wie bei den congenitalen nichtsphärozytären und den erworbenen hämolytischen Anämien) sollte man auch in Zukunft das Risiko gegenüber dem zu erwartenden Erfolg abwägen.

Dagegen ist eine großzügige Haltung bei der Indikationsstellung zur Splenektomie bei der hereditären Sphärozytose angebracht, da hier bei kleinem Risiko ein optimaler Effekt zu erzielen ist.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Baird, R.N., A.J.S. Macpherson, J. Richmond:
Red-Blood-Cell Survival after Splenectomy in Congenital Spherocytosis.
Lancet 2, 1060-1061 (1971).
2. Begemann, H.:
Zur Behandlung einiger Anämieformen. *Dtsch.med.Wschr.* 81, 2000-2003 (1956).
3. Beickert, A.:
Ergebnisse und Probleme der Behandlung immunologisch bedingter hämolytischer Anämien. *Med.Klin.* 52, 1981-1987 (1957).
4. Bouquier, J., D. Alagille:
La splénectomie d'indication hématologique chez l'enfant.
Arch.franç.Pediat. 23, 1007-1029 (1966).
5. Brittinger, G., G. Löffler, E. König:
Angeborene nichtsphärozytäre hämolytische Anämie bei familiärem Mangel an DPNH- und TPNH-abhängiger Glutathionreduktase der Erythrozyten.
Klin.Wschr. 43, 427-429 (1965).
6. Broberger, O., F. Gyulai, J. Hirschfeldt:
Splenectomy in Childhood. A Clinical and Immunological Study of Forty-two Children Splenectomized in the Years 1951-1958. *Acta paediat.* 49, 679-689 (1960).
7. Bube, F.W.:
Zur Therapie von hämolytischen Anämien unter besonderer Berücksichtigung des Problems der Erythrozytensubstitution. *Internist* 7, 309-313 (1966).
8. Busch, D.:
Congenitale nichtsphärozytäre hämolytische Anämie mit Mangel an erythrozytärer Pyruvatkinase. *Folia haemat. (Frankfurt)* N.F. 9, 89-118 (1964).
9. Ciciliani, J.:
Ikterus neonatorum als erstes Symptom einer Minkowski-Chauffard-Anämie.
Arch. Kinderheilk. 175, 284-292 (1967).
10. Damerow, R.:
Erworbene extracorpuskuläre hämolytische Anämien.
In: *Handbuch der Kinderheilkunde*, Band VI, Hrsg. Opitz, H. et F. Schmid.
Berlin, Heidelberg, New York. 935-945, 1967.
11. Dameshek, W., Z.D. Komninos:
The Present Status of Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia with ACTH and Cortisone. *Blood* 11, 648-664 (1956).
12. Diamond, L.K.:
Splenectomy in Childhood and the Hazard of overwhelming Infektion.
Pediatrics 43, 886-889 (1969).
13. Edtstadler, E.:
Zur Splenektomie im Kindesalter.
Wien.med.Wschr. 117, 312-314 (1967).

14. Eraklis, A.J., S.V. Kevy, L.K. Diamond:
Hazard of overwhelming Infektion after Splenectomy in Childhood.
New. Engl. J. Med. 276, 1225-1228 (1967).
15. Fischer, J.:
Die Milzszintigraphie. Radiologe 5, 372-381 (1965).
16. Gasser, C.:
Atypische, konstitutionelle, nicht-sphärozytäre hämolytische Anämie.
Schweiz.med.Wschr. 88, 1014-1018 (1958).
17. Gasser, C.:
Hämolytisch-urämisches Syndrom. In: Handbuch der Kinderheilkunde, Band VI,
Hrsg. Opitz, H. et F. Schmid. Berlin, Heidelberg, New York. 951-963, 1967.
18. Gasser, C., E. Gautier, A. Steck:
Hämolytisch-urämische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten
erworbenen hämolytischen Anämien.
Schweiz.med.Wschr. 85, 905-909, (1955).
19. Gasser, C., H.R. Marti:
Pyruvatkinasemangel bei hereditärer nichtsphärozytärer hämolytischer Anämie.
Schweiz.med.Wschr. 96, 1264-1267 (1966).
20. Gehrmann, G.:
Hämolyse und hämolytische Anämien. Stuttgart 1969.
21. Gehrmann, G.:
Therapie der autoimmunhämolytischen Anämien. Dtsch.med.Wschr. 95,
1984-1986 (1970).
22. Grignani, F., D. Cornicchi, C. Maxia:
Auftreten der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrozyten mit
Mangel an diesem Enzym durch Inkubation des Hämolsates mit Stromata von nor-
malen roten Blutkörperchen. Klin.Wschr. 38, 1171-1172 (1960).
23. Hamelmann, H., A. Grabiger:
Spätergebnisse nach Splenektomien. Münch.med.Wschr. 107, 831-835 (1965).
24. Hamelmann, H., A. Grabiger, R. Erpenbeck:
Indikationen und Kontraindikationen zur Splenektomie.
Münch.med.Wschr. 107, 823-830 (1965).
25. Hammond, D.:
Hemolytic Anemias. In: Current Pediatric Therapy, Hrsg. Gellis, S.S. et
B.M. Kagan. Philadelphia, London. 322-327, 1966-1967.
26. Heilmeyer, L.:
Die hämatologischen Indikationen zur Splenektomie und ihre pathogenetischen
Hintergründe. Münch.med.Wschr. 102, 117-123, 193-196 (1960).
27. Heilmeyer, L.:
Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark.
Klin.Wschr. 33, 689-696 (1955).

28. Helge, H., K. Borner:
Kongenitale nichtsphärozytäre hämolytische Anämie, Katarakt und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. Dtsch.med.Wschr. 91, 1584-1590 (1966).
29. Hennemann, H.H.:
Autoimmunhämolytische Erkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 91, 473-479 (1966).
30. Hitzig, W.H., L. Massimo:
Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia in Children with Azathioprine (Imuran). Blood 28, 840-850 (1966).
31. Horan, M., J. Colebatch:
Is Splenectomy the Cause of Subsequent Serious Infections? Proceedings of the 9. Congress of the International Society of Hematology. Mexico City 1962. Vol. 3, S. 579-584 Mexico 1964.
32. Horster, J.A.:
Die Kortikosteroid-Behandlung hämatologischer und verwandter Erkrankungen. Stuttgart 1961.
33. Kähler, H.J., H. Franz, H. Schubotho:
Atypische corpuskuläre nichtsphärozytäre hämolytische Erkrankungen: Hämatologische und klinische Untersuchung von 9 Fällen. Klin.Wschr. 38, 395-402 (1960).
34. Kähler, H.J., A. Sundermann, H. Schubotho:
Atypische corpuskuläre nichtsphärozytäre hämolytische Anämie. Folia haemat. (Frankfurt) N.F. 2, 17-27 (1958).
35. Kammenhuber, K., A. van de Berg, D. Parade:
Nuklearmedizinische Untersuchungen zur Frage der Milzexstirpation bei hämolytischer Anämie. Bruns' Beitr.Klin.Chir. 217, 746-749 (1969).
36. Kaplan, E.:
Hemolytic Anemia. In: Current Pediatric Therapy 4, Hrsg. Gellis, S.S. et B.M. Kagan. Philadelphia, London. 400-401, 1970.
37. Kaplan, E., W.W. Zuelzer:
Familial Nonspherocytic Hemolytic Anemia. Blood 5, 811-821 (1950).
38. Körtge, P.:
Indikationen zur Splenektomie. Internist 8, 357-371 (1967).
39. Krauss, H., L. Heilmeyer, J. Weinreich:
Ergebnisse und Indikationen der Splenektomie bei verschiedenen Blutkrankheiten. Folia haemat. (Frankfurt) N.F. 3, 243-268 (1959).
40. Löffler, H.:
Erythrozytenbildung und Erythrozytenreifung in der menschlichen Milz. Materia med. Nordmark 23, 82-93 (1971).
41. Löhr, G.W., H.D. Waller:
Eine neue enzymopenische hämolytische Anämie mit Glutathionreduktase-Mangel. Med.Klin. 57, 1521-1525 (1962).
42. Löhr, G.W., H.D. Waller:
Zur Biochemie einiger angeborener hämolytischer Anämien. Folia haemat. (Frankfurt) N.F. 8, 377-397 (1963).

43. Martin, H., L. Nowicki:
Erworbene hämolytische Anämien. Internist 7, 302-309 (1966).
44. Miescher, P.A., J. Javid, A. Bravermann:
Diagnose hämolytischer Anämien. Internist 7, 278-290 (1966).
45. Neidhardt, M.:
Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie. Mschr. Kinderheilk. 120, 210-215 (1972).
46. Outeirino, J., J. Sanchez Fayos, J. Serrano:
Erworbene hämolytische Anämie. Therapeutische Ergebnisse bei 45 Fällen. Münch.med.Wschr. 108, 2329-2338 (1966).
47. Pont, M.E., J.A. Jones, J.A. Bulen:
Exchange Transfusion in a Neonatal Crisis of Congenital Hemolytic Anemia. Amer.J.Dis.Child 99, 231-233 (1960).
48. Prankerd, T.A.J.:
Inborn Errors of Metabolism in Red Cells of Congenital Hemolytic Anemia. Amer.J.Med. 22, 724-729 (1957).
49. Pribilla, W.:
Milz und Erythrozytenabbau. Materia med. Nordmark 23, 112-113 (1971).
50. Pribilla, W.:
Über einige Funktionen der Milz. Internist 8, 345-357 (1967).
51. Reddemann, H.:
Austauschtransfusion und Splenektomie wegen Hyperbilirubinämie durch hereditäre Sphärozytose in der Neugeborenenperiode. Z.Kinderheilk. 100, 192-204 (1967).
52. Scheiffarth, F., E. Schuler, G. Berg:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Serumproteine und der Antikörperproduktion durch ACTH und Cortison. Dtsch.med.Wschr. 81, 1113-1115 (1956).
53. Schreiter, G.:
Splenomegalie im Kindesalter. Dtsch.Gesundh.-Wes. 20, 960-967 (1965).
54. Schulzen, H.:
Die Differentialdiagnose und Therapie der Anämien. Dtsch.med.Wschr. 81, 1733-1735 (1956).
55. Selwyn, J.G., J.V. Dacie:
Autohemolysis and Other Changes Resulting from the Incubation in Vitro of Red Cells from Patients with Congenital Hemolytic Anemia. Blood 9, 414-438 (1954).
56. Smith, C.H., M. Erlandson, I. Schulmann:
Hazard of Severe Infections in Splenectomized Infants and Children. Amer.J.Med. 22, 390-404 (1957).
57. Tönz, O.:
Hereditäre, corpusculäre, hämolytische Anämien. In: Handbuch der Kinderheilkunde, Band VI, Hrsg. Opitz, H. et F. Schmid. Berlin, Heidelberg, New York. 919-935, 1967.

58. Waller, H.D., G.W. Löhr:
Enzymopenische hämolytische Anämien. Internist 7, 295-302 (1966).
59. Waller, H.D., G.W. Löhr, E. Zysno:
Glutathionreduktasemangel mit hämatologischen und neurologischen Störungen. Klin.Wschr. 43, 413-426 (1965).
60. Weinreich, J.:
Die Splenektomie bei Blutkrankheiten, Acta hepato-splenol. (Stuttg.) 6, 261-272 (1959).
61. Weinreich, J.:
Indikationen zur Splenektomie bei Blutkrankheiten. Ergebn.inn.Med. Kinderheilk. 19, 1-131 (1963).
62. Weinreich, J.:
Spätergebnisse der Splenektomie bei Blutkrankheiten. Internist 9, 22-29 (1968).
63. Weinreich, J., H. Schubotho:
Vergleichende hämatologische und klinische Untersuchungen bei Patienten mit kongenitalem hämolytischen Ikterus vor und nach Splenektomie. Klin.Wschr. 37, 438-442 (1959).

Die Abbildung 1, S. 12, wurde modifiziert entnommen: Fanconi, G.: Die Krankheiten des Blutes und blutbildender Organe. In: Lehrbuch der Pädiatrie, Hrsg. Fanconi, G. et A. Wallgren. Basel, Stuttgart. 412, 1967.

LEBENS LAUF

Am 6.10.1947 wurde ich, Christel Billmeier, geb. Feiden, als Tochter des Volksschullehrers Anton Feiden und seiner Ehefrau Maria Feiden, geb. Steilen, in Alf/Mosel geboren.

1954 wurde ich in der Volksschule Pantenburg/Eifel eingeschult.

Von 1954 bis 1960 besuchte ich die Volksschule Reidenhausen. Danach wechselte ich zum Martin-von-Cochem-Gymnasium über, wo ich 1967 das Zeugnis der Reife erlangte. Im Herbst 1967 wurde ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zum Studium der Medizin zugelassen. Am 23.9.1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 24.3.1970 die ärztliche Vorprüfung und am 25.6.1973 das Staatsexamen in Mainz.

Vom 15.8. - 31.12.1973 war ich als Medizinalassistentin in der chirurgischen Abteilung des St. Josefs-Krankenhauses Zell/Mosel tätig. Seit 15.1.1974 bin ich in der internistischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Ingelheim als Medizinalassistentin angestellt.

Im Sommer 1971 erhielt ich von Herrn Professor Dr. Neidhardt das Thema meiner Promotionsarbeit.

Seit 3. Januar 1974 bin ich mit dem Dipl.-Biologen Josef Billmeier verheiratet.

